

Über methylierte 3.4-Benzpyrene und Naphtho-[3'.4':3.4]-Pyren

Ein Beitrag zur Chemie
der carcinogenen Kohlenwasserstoffe

von

Siegfried Budholz
aus Lübbecke/Westf.

E-N 1961

ÜBER
METHYLIERTE 3.4-BENZPYRENE
UND
NAPHTHO-[3'.4':3.4]-PYREN

EIN BEITRAG ZUR CHEMIE DER
CARCINOGENEN KOHLENWASSERSTOFFE

Inauguraldissertation
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
S i e g f r i e d B u c h h o l z
aus Lübecke/Westf.

Als Dissertation genehmigt
von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Juli 1961



Dekan: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. E. Buchta
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Meinen lieben Eltern,
die mir dieses Studium
ermöglichten,
in Dankbarkeit gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt in der Zeit vom 1. Juni 1958 bis zum 1. Dezember 1960 mit insgesamt 10 Monaten Unterbrechung (Semesterferien).

Herrn Prof. Dr. E. Buchta, meinem verehrten Lehrer, auf dessen Anregung diese Arbeit zurückgeht, danke ich sehr herzlich für sein stets erwiesenes Interesse und für seine großzügige Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. G. Hesse danke ich für Ratschläge bei der chromatographischen Reinigung und Isolierung von Zwischenprodukten.

Den Farbenfabriken BAYER, insbesondere Herrn Dr. C. Hackmann vom Institut für experimentelle Pathologie im Werk Elberfeld, danke ich für die noch laufende Erprobung selbst dargestellter Substanzen im Tierversuch.

Dem National Cancer Institut, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, insbesondere dem Assistant Information Officer, Herrn Robert B. Callahan, danke ich für die kostenlose Überlassung des "SURVEY OF COMPOUNDS WHICH HAVE BEEN TESTED FOR CARCINOGENIC ACTIVITY" sowie des dazu erschienenen SUPPLEMENT 1.

Der Firma Samuel P. Sadtler & Son, Inc., Philadelphia, Pa., USA, danke ich für kostenlose Aufnahmen von IR-Spektren und für die Aufnahme einer Reihe meiner Substanzen in den "SADTLER STANDARD SPECTRA"-Katalog.

Herrn Dipl. Chem. Dr. F. Brunner danke ich ebenfalls für die Aufnahme von IR-Spektren und für die Hilfe bei der Diskussion derselben.

Herrn Prof. Dr. h. c. F. Richter vom Beilstein-Institut, Frankfurt/Main, danke ich für eine Diskussion der neueren Nomenklatur der Naphtho-3.4-pyrene.

INHALTSVERZEICHNIS

=====

Seite

Theoretischer Teil

A. Die Sonderstellung einiger polycyclischer Kohlenwasserstoffe, insbesondere des 3.4-Benzopyrens, unter den cancerogenen Substanzen	1
B. Die Relation zwischen chemischer Konstitution und cancerogener Wirkung polycyclischer Kohlenwasserstoffe	5
1) Einleitung	5
2) Das Kriterium des Molekülbaus	8
3) Das Kriterium der Löslichkeit	11
4) Das Kriterium einer spezifischen π -Elektronendichte	12
C. Eine neue Synthese des 1-Methyl-3.4-benzopyrens (XVII)	20
1) Einleitung	20
2) Die Darstellungsweise des 1-Methyl-3.4-benzopyrens nach W.C.DOYLE und G.H.DAUB	22
3) Die Darstellung, ausgehend vom 1-Keto-2-hydroxymethylen-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren und Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton	24
a) Prinzip der neuen Darstellungsweise	24
b) 1-Keto-2-hydroxymethylen-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (IX)	25
c) 1-Keto-2-(3-keto-5-carbomethoxy-pentyl)-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XIII)	30
d) 1-Methyl-3.4-benzopyren (XVII)	34
D. 1-Keto-2-hydroxymethylen-4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XXX)	39

E. Synthese des 2'.4'-Dimethyl-3.4-benzpyrens (LI) (analog der des 1-Methyl-3.4-benzpyrens)	46
1) Einleitung	46
2) 1-Keto-6.8-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XLV)	47
3) 2'.4'-Dimethyl-3.4-benzpyren (LI)	53
F. 1'.3'.4'-Trimethyl-3.4-benzpyren (LVII)	57
1) Einleitung	57
2) Synthese, ausgehend von der β -[Pyrenoyl-(3)]-propionsäure (LII)	59
G. Versuche zur Synthese eines 3.4-Benzpyren-diphenols: 1-Methyl-6.8-dihydroxy-3.4-benzpyren (XVIa) bzw. 6.8-Dihydroxy-3.4-benzpyren (LXIII)	62
1) Der Stoffwechsel polycyclischer Kohlenwasserstoffe; die cancerogene Wirksamkeit hydroxylierter Aromaten	62
2) Versuche zur Darstellung von XVIa und LXIII	65
a) XVIa aus 1-Methyl-6-hydroxy-8-keto-1.2.8.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzpyren (XVI)	65
b) LXIII aus 6.8-Diketo-10a-carbomethoxy-1.2.6.7.7a.7b.8.9.10.10a-decahydro-3.4-benzpyren (LX)	67
H. Synthese des Naphtho-[3'.4':3.4]-pyrens (LXXII)	70
1) Allgemeine Aussagen über Darstellung und cancerogene Wirksamkeit der Naphtho-pyrene; Diskussion der Nomenklatur	70
2) Eine einfache Synthese von LXXII	73
I. Die experimentelle chemische Cancerogenese	77
1) Die Voraussetzungen zur Applikation einer cancerogenen Verbindung	77
2) Die Hauptmethoden der Applikation	81
3) Die Applikation selbst dargestellter Substanzen	82
a) 2.4-Dimethyl-3.4-benzpyren (LI) im Tierversuch	82
b) 1.2-(1'.2'-Diaza-cyclopenteno)-3-methyl-phenanthren (XI) im Tierversuch	86

Experimenteller Teil

[1-Naphthyl-methyl]-methyl-malonsäure- diäthylester (III)	92
[1-Naphthyl-methyl]-methyl-malonsäure (IV)	93
γ -[Naphthyl-(1)]- β -methyl-buttersäure (VII)	93
1-Keto-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro- phenanthren (VIII)	95
1-Keto-2-hydroxymethylen-3-methyl-1.2.3.4- tetrahydro-phenanthren (IX)	95
2.4-Dinitro-phenylhydrazon von IX	97
1.2-[1'.2'-Diaza-cyclopentadieno-(1.1':2.3')]- 3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (X)	97
1.2-(1'.2'-Diaza-cyclopenteno)-3-methyl- phenanthren (XI)	98
1-Keto-2-(3-keto-5-carbomethoxy-pentyl)-3- methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XIII)	99
1-Keto-2-(3-keto-5-carboxy-pentyl)-3-methyl- 1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XIV)	100
2-Keto-5-methyl-2.3.4.4a.5.6-hexahydro- chrysen-essigsäure-(1) (XV)	101
1-Methyl-6-hydroxy-8-keto-1.2.8.9.10.10a- hexahydro-3.4-benzpyren (XVI)	102
1-Methyl-3.4-benzpyren (XVII)	103
α -[1-Hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyl- (1)]-propionsäure-äthylester (XX) (roh)	104
α -[3.4-Dihydro-naphthyl-(1)]-propionsäure- äthylester (XXI)	105
α -[Naphthyl-(1)]-propionsäure-äthylester (XXII)	106
α -[Naphthyl-(1)]-propionsäure (XXIII)	107
α -[Naphthyl-(1)]-n-propanol (XXIV)	107

α -[Naphthyl-(1)]-n-propylbromid (XXV)	108
β -[Naphthyl-(1)]-n-propyl-malonsäure-diäthylester (XXVI)	109
β -[Naphthyl-(1)]-n-propyl-malonsäure (XXVII)	110
γ -[Naphthyl-(1)]-valeriansäure (XXVIII)	111
1-Keto-4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XXIX)	111
2.4-Dinitro-phenylhydrazon von XXIX	112
1-Keto-2-hydroxymethylen-4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XXX)	113
2.4-Dinitro-phenylhydrazon von XXX	114
γ -[5.7-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyliden-(1)]-crotonsäure-methylester (XXXIV)	115
γ -[5.7-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyliden-(1)]-crotonsäure (XXXV)	116
γ -[5.7-Dimethyl-naphthyl-(1)]-buttersäure-methylester (XXXVI)	117
γ -[5.7-Dimethyl - naphthyl-(1)]-buttersäure (XXXVII) aus XXXIV	118
α -[5.7-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyliden-(1)]-bernsteinsäure-monoäthylester (XXXIX)	119
β -[5.7-Dimethyl-3.4-dihydro-naphthyl-(1)]-propionsäure (XL) und β -[1-Hydroxy-5.7-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyl-(1)]-propionsäure-lacton (XLI)	120
γ -[5.7-Dimethyl-naphthyl-(1)]-buttersäure (XXXVII) aus XL	121
1-Keto-6.8-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XLV)	123
2.4-Dinitro-phenylhydrazon von XLV	123

1-Keto-2-hydroxymethylen-6.8-dimethyl- 1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XLVI)	124
2.4-Dinitro-phenylhydrazon von XLVIa	126
1.2-[1'.2'-Diaza-cyclopentadieno-(1.1':2.3')]- 6.8-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren(XLVII)	127
1-Keto-2-(3-keto-5-carbomethoxy-pentyl)-6.8- dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren(XLVIII)	127
2-Keto-8.10-dimethyl-2.3.4.4a.5.6-hexahydro- chrysen-essigsäure-(1) (XLIX)	128
2'.4'-Dimethyl-6-hydroxy-8-keto-1.2.8.9.10.10a- hexahydro-3.4-benzpyren (L)	130
2'.4'-Dimethyl-3.4-benzpyren (LI)	131
3-[Pyrenoyl-(3)]-propionsäuremethylester (LIII)	132
2-Methyl-5-[pyrenyl-(3)]-hexan-diol-(2.5) (LIV)	133
2.5.5-Trimethyl-5-[pyrenyl-(3)]-tetrahydro- furan (LV)	135
1'.4'.4'-Trimethyl-1'.2'.3'.4'-tetrahydro- 3.4-benzpyren (LVIIa) und 1'.3'.4'-Trimethyl- 3.4-benzpyren (LIVb)	136
1'.3'.4'-Trimethyl-3.4-benzpyren (LVII)(=LVIIb)	137
2-Keto-4a-carbomethoxy-1.2.3.4.4a.4b.5.6- octahydro-chrysen-essigsäure-(1) (LIX)	138
6.8-Diketo-10a-carbomethoxy-1.2.6.7.7a.7b.8.9. 10.10a-decahydro-3.4-benzpyren (LX)	139
3'-Carbäthoxy-4'-keto-1'.2'.3'.4'-tetrahydro- 3.4-benzpyren (LXVII)	139
3'-Carbäthoxy - 3'-[3-keto-butyl -]-4'-keto- 1'.2'.3'.4'-tetrahydro-3.4-benzpyren (LXIX)	141
[6'-Keto-1'.2'.6'.7'.8'.8a'-hexahydro-naphtho]- [3'.4':3.4]-pyren (LXX)	142
Naphtho-[3'.4':3.4]-pyren (LXXII)	143

<u>Anhang</u>	146
UV-Absorptionsspektren	146
a) Vergleich der Spektren von (3), XVII, LI, LVI (=LVIIa + LVIIb) und LVII	147
b) Vergleich der Spektren von LXXII, Peropyren und (7)	151
c) Vergleich der Spektren von Piperinsäure, γ -(6-Methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-1-naphthyliden)- crotonsäuremethylester, XXXV, XXXVII (aus XXXIV) und XXXVII (aus XL)	153
d) Vergleich der Spektren von XLVII, X, XI, DIELSschem Kohlenwasserstoff und 1.2-Cyclopen- teno-phenanthren	156
IR-Absorptionsspektren	159
a) Vergleich der Spektren von IX, XXX und XLVI	159
b) Spektrum von LV	161

Theoretischer Teil

=====

A. Die Sonderstellung einiger polycyclischer Kohlenwasserstoffe, insbesondere des 3.4-Benzpyrens, unter den cancerogenen Substanzen

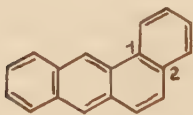
Von den vielen Möglichkeiten der Entstehung maligner Tumoren bei Menschen und Tieren soll hier eingegangen werden auf diejenige, daß Krebs durch die Einwirkung chemischer Substanzen entsteht. Schon vor etwa 10 Jahren waren über 300 Stoffe bekannt, die in direkter Reaktion normale Zellen in Krebszellen abzuwandeln vermögen¹⁾, und die man daher als krebserzeugende (carcinogene oder cancerogene) Verbindungen bezeichnet. Zusammenhänge solcher Art wurden schon vor fast 200 Jahren von PERCIVAL POTT²⁾ erkannt. POTT beschrieb Scrotal-Krebse und Hautkrebse bei Schronsteinfegern in England. Die nächste Nachricht über die heute als sog. "chemische Krebse" bezeichneten Erkrankungen stammt von R.VOLK-MANN³⁾. Im ersten Teil dieses Jahrhunderts wurde dann die Entdeckung gemacht, daß Angehörige bestimmter Berufe, die mit Produkten des Steinkohlenteers umgehen, in besonders hohem Maße von Hautkrebs befallen werden. Erschwert wurde diese Erkenntnis durch die oft sehr lange Latenzzeit innerhalb der Cancerogenese. Es waren K.YAMAGIWA und K.ICHIKAWA⁴⁾, die 1915 erstmalig zeigen konnten, daß man an Versuchstieren Hautkrebse erzeugen kann,

-
- 1) A.BUTENANDT, Verh.d.Deutsch.Gesellsch.f.Pathologie, 35.Tagg.(1952), 70. Heute gibt N.P.BUU-HOI etwa 500 Stoffe an (In K.FR.BAUER:"Medizinische Grundlagenforschung", Bd.II, G.Thieme Verlag, Stuttgart 1959)
 - 2) Chirurgical observations relative to the cancer of the scrotum, Hawes and others, London 1775
 - 3) Beitr.Chir.1875, 370
 - 4) Mitteil.med.Fakult.Kais.Univ.Tokyo 15, 295 (1915)

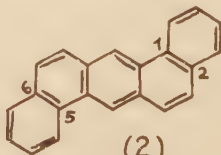
indem man diese mit einer bestimmten Fraktion des Steinkohlenteers pinselt.

Der "Teerkrebs" (Begriffsprägung von R.VOLKMANN³⁾ 1875) hat in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts die gesamte experimentelle Krebsforschung befruchtet, und zwar mehr als irgendein anderer Berufskrebs. Zugleich ist aber auch bei ihm die Frage nach der Natur der betr.schädigenden Substanzen heute in weit größerem Maße aufgeklärt und bearbeitet als bei jedem anderen Krebs⁵⁾. In einer relativ geringen Zeitspanne von etwa 10 Jahren konnte aufgeklärt werden, welche Bestandteile des Teers im eigentlichen Sinne cancerogen sind.

B.BLOCH und W.DREIFUSS⁶⁾ konnten nachweisen, daß die krebs-erzeugenden Stoffe des Steinkohlenteers in dem oberhalb 400° durch fraktionierte Destillation anzureichernden neutralen Gemisch höchstsiedender Stoffe zu suchen sind, die sämtlich stickstofffrei sind. E.L.KENNAWAY⁷⁾ zeigte dann, daß es sich in diesem Gemisch nur um hochkondensierte aromatische Kohlenwasserstoffe handeln konnte. Nachdem W.MAYNEORD sowie E.L.KENNAWAY u. J.HIEGER⁸⁾ nachgewiesen hatten, daß unter den betr. Kohlenwasserstoffen nur diejenigen cancerogen sind, die ein bestimmtes Fluoreszenzspektrum mit mehreren charakteristischen Banden besitzen, konnten J.W.COOK, C.L.HEWETT u. J.HIEGER⁹⁾ im 1.2-Benzanthracen (1) die erste Muttersubstanz krebs-erzeugender Stoffe finden. Schon vorher hatten E.L.KENNAWAY und J.HIEGER¹⁰⁾ am Royal Cancer Hospital in London gezeigt,



(1)



(2)

5) K.H.BAUER:"Das Krebsproblem", Springer-Verlag 1949

6) Schweiz.med.Wschr. 1921, 1035

7) Brit.Med. J. 1^a, 564 (1924)

8) Brit.Med. J. 1^b, 1044 (1930)

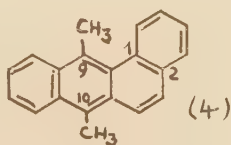
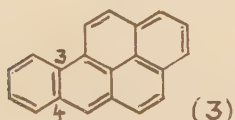
9) J.chem.Soc. [London] 1933, 397

10) Biochem.J. (Brit.) 24, 497 (1930)

Brit.Med.J. 1^b, 1044 (1930)

daß synthetisches 1.2.5.6-Dibenzanthracen (2) eine besonders starke carcinogene Aktivität aufweist.

Nun waren aber Dibenzanthracen und die anderen bisher gefundenen Stoffe nicht so wirksam wie der Steinkohlenteer selbst. Nach weiteren Arbeiten isolierten dann J.W.COOK, C.L.HEWETT und J.HIEGER¹¹⁾ aus dem Steinkohlenteerpech das 3.4-Benzpyren (3). Die Synthese dieses Kohlenwasserstoffs gelang u.a. J.W.COOK und C.L.HEWETT¹²⁾. Später konnten G.MIESCHER und Mitarbb.¹³⁾ nachweisen, daß die carcinogene Wirkung der Teere proportional ist ihrem Gehalt an 3.4-Benzpyren. Obwohl dieser Stoff im Teerpech nur zu 0.003% enthalten ist, hat er sich als das am stärksten wirksame Agens des Teers erwiesen⁵⁾. Der Kohlenwasserstoff mit der bisher stärksten Carcinogenität überhaupt ist das 9.10-Dimethyl-1.2-benzanthracen (4)¹⁴⁾. Die Wirkung wird von sehr geringen Substanzmengen ausgelöst, die in der Größenordnung von γ -Werten liegen können.



3.4-Benzpyren ist jedoch für Tierversuche besser geeignet, da nach seiner Applikation die bösartigen Tumoren schneller entstehen. Mit ihm ist der experimentellen Krebsforschung das bis dahin sicherste Mittel in die Hand gegeben worden, Krebs zu erzeugen⁵⁾. Der am einfachsten zu erzeugende "Benzpyrenkrebs" ist bei der Maus der Hautkrebs nach Auf-tropfung oder Pinselung mit 3.4-Benzpyren (gelöst in Äther, Benzol oder dergl.). Wie 3.4-Benzpyren sind auch die anderen cancerogenen Kohlenwasserstoffe infolge ihrer Schwerlöslichkeit durch eine lokale Wirkung ausgezeichnet. Die durch

11) J. chem. Soc. [London] 1933, 396

12) J. chem. Soc. [London] 1933, 398

13) Biochem. Z. 287 (1935)
Schweiz. med. Wschr. 1941, 1002

14) Erdöl und Kohle, 6. Jahrg. (1958), 804

diese erzeugten malignen Tumoren entstehen an der Applikationsstelle, z.B. entsteht ein Carcinom an der Hautpinselungsstelle oder ein Sarkom an der Injektionsstelle¹⁾. J.MAISIN und P.SIEGOIS¹⁵⁾ geben folgende Zahlen bei Mäusen nach 3.4-Benzpyren-Pinselung an:

Nach	70 Tagen erkrankten	3% der Tiere
"	80	" " 9% " "
"	90	" " 31% " "
"	100	" " 41% " "
"	120	" " 56% " "

Die Haut der Ratte dagegen ist beinahe unempfindlich und verändert sich nach einer Pinselung bis zu 10 Monaten kaum¹⁶⁾. Diese Tatsache führt uns zu dem Problem, daß eine bestimmte chemische Substanz für ein Tier cancerogen sein kann und für ein anderes nicht. Desgleichen kann eine etwaige cancerogene Wirkungsweise von bestimmten Chemikalien für Mensch und Tier völlig verschieden sein. Der tierexperimentelle Nachweis, ob irgendein Stoff für den Menschen cancerogen wirkt, ist deshalb bisher nicht möglich gewesen. Wenn trotzdem Tierversuche durchgeführt werden, dann deshalb, weil sie bei kritischer Auswertung wichtige Hinweise geben können, wo für den Menschen Gefahren liegen können und wie diesen Gefahren eventuell zu begegnen ist. Auf die Probleme der experimentellen Tumorerzeugung soll jedoch noch am Schluß dieser Arbeit eingegangen werden.

Von allen chemischen Substanzen, die maligne Tumore erzeugen können (wie z.B. Arsen, Asbest, Chromate, Metalle, Anilin, Azofarbstoffe, Teerprodukte u.a.), ist es eine einzige Stoffgruppe, bei der die Tierversuche mit den Beobachtungen an Menschen wenigstens etwas übereinstimmen, und das sind die z.T. im Teer enthaltenen cancerogenen polycyclischen Kohlenwasserstoffe (H.OETTEL)¹⁷⁾.

15) C.r.Soc. Biol. 114, 536 (1933)

16) Bull.Assoc.franc.Etude Canc. 25, 156 (1936)

17) Angew.Chem. 70, 532 (1958)

S o k ö n n e n z.B. 3.4-B e n z p y r e n
u n d M e t h y l - c h o l a n t h r e n
m i t g e w i s s e m V o r b e h a l t
a l s " c a n c e r o g e n e S t a n -
d a r d s u b s t a n z e n " b e n u t z t
w e r d e n .

Bei gleichen Voraussetzungen (gleiche Applikation,gleicher Tierstamm,gleiche Beobachtungszeit,gleiche Umwelteinflüsse usw.) kann man also auf diesem Weg zu Aussagen kommen, ob ein unbekannter Stoff für den Menschen entweder garnicht oder stärker bzw. schwächer cancerogen als z.B. 3.4-Benzpyren ist. Die eminente Rolle, die das 3.4-Benzpyren wiederum unter dieser Auswahl spielt, ist auf Seite 3 bereits dargelegt worden.

Damit wäre in kurzen Zügen dargelegt, welche Sonderstellung das 3.4-Benzpyren einnimmt und warum dessen intensive Bearbeitung von außerordentlichem Wert ist.

B. Die Relation zwischen chemischer Konstitution und cancerogener Wirkung polycyclischer Kohlenwasserstoffe

1) Einleitung

Anhand folgender Tabelle ist ersichtlich, daß die cancerogene Wirkung der polycyclischen Kohlenwasserstoffe an eine bestimmte Konstitution gebunden ist:

	canc. Wir- kung		canc. Wir- kung
Phenanthren	0	5.10-Dimethylen-1.2-cyclopenteno-anthracen	
Anthracen	0	5.6-Benzotetraphen	0
Triphenylen	0	9.10-Dimethyl-5.6-benzotetraphen	0
Chrysen	(+)	8.9-Benzotetraphen	+
3.4-Benzphenanthren	++	Anthraceno (2'.1':1.2)-anthracen	0
2-Methyl-3.4-benzophenanthren	0	Tetrapheno-(9'.8':8.9)-tetraphen	0
3.4-Benzchrysen	(+)	Tetracen	0
3.4-5.6-Dibenzophenanthren	(+)	Isopentaphen	0
Tetraphen (1.2-Benzanthracen)	(+)	1.2-7.8-Dibenzotetracen	0
4-Methyltetraphen	(+)	Hexaphen	0
7-Methyltetraphen	+	Pentacen	0
8-Methyltetraphen	+	Tetramethyl-phenanthren	++
9-Methyltetraphen	+	1.2.9.10-Tetramethyl-anthracen	+
12-Methyltetraphen	+	Perylen	0
7.8-Dimethyltetraphen	+	Pyren	0
7.12-Dimethyltetraphen	+	1.2-Benzpyren	0
8.9-Dimethyltetraphen	(+)	3.4-Benzpyren	++
9.11-Dimethyltetraphen	+	1.2.3.4-Dibenzpyren	+
7-Äthyl-tetraphen	+	u. 7-Methyl-Derivat	+
7.8.12-Trimethyltetraphen	+	3.4.8.9-Dibenzpyren	+
9-Isopropyl-tetraphen	+	Naphtho-(2'.3':3.4)-pyren	0
8-n-Propyltetraphen	+	Anthanthren	0
8.9-Cyclopenteno-tetraphen	+	Fluoranthren	0
9.10-Cyclopenteno-tetraphen	+	3.4-Benzfluoranthren	0
Cholanthren	+++	Di-benzfluoranthren	0
Methylcholanthren	+++	Naphtho-(2'.1':2.3)-fluoranthren	
6.7-Dimethyltetraphen	+		
11.12-Dimethyltetraphen	+		
4.5-Dimethyltetraphen	0		

Abb. 1

Tabelle 1. Carcinogene Eigenschaften von Kohlenwasserstoffen (nach F. Braukmann, Erdöl u. Kohle 9, 804 (1953))

Viele unsubstituierte Kohlenwasserstoffe (Phenanthren, Anthracen, Chrysen u.a.) sind physiologisch unwirksam. Sie erhalten ihre cancerogenen Eigenschaften erst durch Substitution, vornehmlich mit Methylgruppen. Andere Substanzen, wie z.B. Pyren, werden erst dann zu teilweise hochwirksamen Krebsnoxen, wenn Benzringe - aber an ganz bestimmter Stelle - anelliert werden (z.B. ist 1.2-Benzpyren inaktiv, 3.4-Benzpyren hingegen außerordentlich wirksam).

Es ist also sinnvoll, darnach zu fragen, ob ein gewisser Zusammenhang besteht zwischen der Konstitution eines Moleküls mit allen sich daraus ergebenden Eigenschaften einerseits und der physiologischen (hier: cancerogenen) Wirkung andererseits und ob sich vielleicht sogar solche physiologischen Eigenschaften für noch nicht dargestellte Stoffe voraussagen lassen.

Eine solche Frage gewinnt besonders dann an Bedeutung, wenn man sich einmal die große Heterogenität dieser Reihe aller Noxen vor Augen führt, die von den anorganischen Substanzen verschiedenster Art über organische Produkte und Kunststoffe¹⁸⁾

18) Siehe: Industrial Health Conference, Rochester, N.Y. (USA) 1960 referiert in: Med.Klinik 44, 1983 (1960)

bis hin zu den physikalischen Reizen und schließlich zu den Viren führt¹⁹⁾.

Solche - nicht immer exakt formulierbaren - Zusammenhänge bestehen nun tatsächlich. Sie sind von einer Reihe von Wissenschaftlern herausgearbeitet worden und sollen in diesem Abschnitt kurz angedeutet werden. Für eine der in der vorliegenden Arbeit dargestellten neuen Verbindung und zwar für das Naphtho-[3'.4':3.4]-pyren (LXXII), ist schon im Jahre 1955²⁰⁾ eine cancerogene Wirksamkeit vorausgesagt worden.

C.DITTMAR²¹⁾ war der erste, der auf eine Parallele zwischen Cancerogenen und Farbstoffen hinwies. In der Tat finden wir bei den Cancerogenen, im besonderen bei den Stoffgruppen der Polyaromaten, den Azofarbstoffen und den anderen aromatischen Aminen, ein ähnliches Verhalten wie bei vielen Farbstoffen, bei denen ungefärbte Grundsubstanzen, die sog. Chromophore, durch Substitutionen verschiedenster Art und an verschiedenen Stellen des Moleküls in Stoffe mit mannigfaltigstem Farbcharakter umgewandelt werden können.

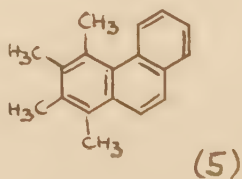
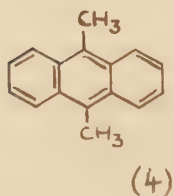
H.DRUCKREY²²⁾ bezeichnete deshalb als erster den noch nicht cancerogenen Grundkörper als "C a n c e r o p h o r" und die die cancerogene Wirkung bedingenden Gruppen als "a u x o - c a n c e r o g e n e" Gruppen. Gleichzeitig baute er diese Vorstellungen weiter aus und untermauerte sie²³⁻²⁴⁾.

-
- 19) Zusammenstellung: Siehe A.GRAFFI u. H.BIELKA:
"Probleme der experimentellen Krebsforschung", Leipzig 1959
Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.G.
- 20) A.PULLMAN u. B.PULLMAN, Institut du Radium, Paris:
"Electronic Structure and carcinogenic Activity of Aromatic
Molecules. New Developments."
(aus: "Advances in Cancer Research", edited by J.P.GREEN-
STEIN and A.HADDOW; Academic Press Inc., Publishers,
New York 1955; Volume III)
- 21) Protoplasma (Berlin) 32 (1939), 611
- 22) Zschr.Krebsforsch. 57, 70 (1950)
- 23) Arzneimittel-Forsch. 2, 501 (1952)
- 24) Naturwiss. 39, 393 (1952)

Nach Kenntnis einer großen Menge sorgfältig zusammengetragener Forschungsergebnisse stellte dann N.P.BUU-HOI²⁵⁾ drei Mindestkriterien zusammen, die ein polycyclischer Kohlenwasserstoff (oder eine analoge heterocyclische Verbindung) erfüllen muß, um cancerogen zu sein. Da die vorliegende Arbeit sich ausschließlich mit polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (und dabei mit dem Hauptakzent auf 3.4-Benzpyrenkörper) und deren Wirkungsweise beschäftigt, soll auf diese betr. Hauptkennzeichen im folgenden kurz eingegangen werden.

2.) Das Kriterium des Molekülbaus

Die erste Bedingung, die eine cancerogene Substanz erfüllen muß, ist morphologischer Art: Das Molekül muß eine geeignete Form besitzen. Außerdem darf es eine bestimmte Dimension nicht überschreiten: Monocyclische Verbindungen (Benzol), bicyclische Verbindungen (Naphthalin) und tricyclische (unsubstituierte) Verbindungen (Anthracen, Phenanthren) sind noch nicht wirksam. Die einfachsten chemischen Cancerogene unter den Polyaromaten, d.h. diejenigen mit der kleinsten Moleküldimension, sind 9.10-Dimethyl-anthracen (4) und 1.2.3.4-Tetramethyl-phenanthren (5)²⁶⁾:



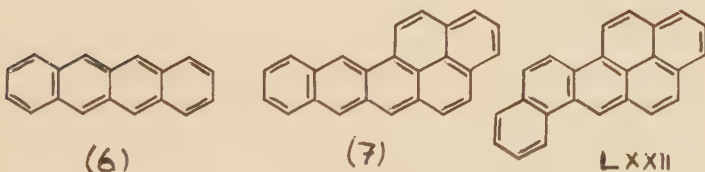
-
- 25) "Kancerogene Stoffe", Übersichtsreferat von N.P.BUU-HOI in: K.F.R.BAUER: "Medizinische Grundlagenforschung", Bd.II, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959
- 26) a) G.M.BADGER, Chemistry Department, University of Adelaide Australia: "Chemical Constitution and Carcinogenic Activity" (aus: "Advances in Cancer Research", edited by J.P.GREENSTEIN and A.HADDOW; Academic Press Inc., Publishers, New York 1954; Volume II)
- b) Desgl. E.L.KENNAWAY, N.M.KENNAWAY and F.L.WARREN, Cancer Research 2, 157 (1942)
G.M.BADGER et.al., Proc.Roy.Soc. (London) B 131, 170

Desgleichen sind - mit wenigen Ausnahmen - aromatische Kohlenwasserstoffe, die ein Gerüst aus sieben Benzolringen oder mehr besitzen, wirkungslos.

Auf die Tatsache, daß bei der Anellierung weiterer Ringe die cancerogene Wirksamkeit davon abhängig ist, an welchem Teil der Peripherie des Ringsystems angegliedert wird, ist bereits schon vorher eingegangen worden. Die Einführung langer Alkylreste scheint eine ähnliche Rolle zu spielen:

A.GRAFFI u. H.BIELKA¹⁹⁾ nehmen eine Beeinträchtigung der cancerogenen Wirkung durch sterische Behinderung an. In der Tat erhöhen Methylgruppen die Wirksamkeit²⁴⁾²⁷⁾, - besonders bei bereits cancerogenen Verbindungen - , wenn sie an einer L-Region (siehe Abschnitt 4 dieses Teils) stehen.

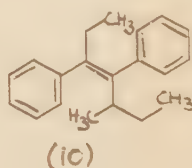
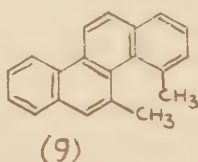
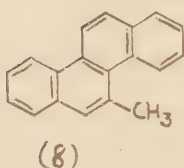
Äthyl-substituierte Verbindungen sind schon weniger wirksam und die Oktylgruppe besitzt keine auxocancerogene Wirksamkeit mehr¹⁹⁾²⁶⁾²⁷⁾. Außer der Molekülgröße ist auch die Molekülform maßgebend. Bis jetzt konnte noch kein cancerogener Kohlenwasserstoff gefunden werden, der die lineare Gestalt des Naphthacens (6) besitzt²⁵⁾; auch das Naphtho-[2'.3':3.4]-pyren (7), das mit dem innerhalb der vorliegenden Arbeit dargestellten Naphtho-[3'.4':3.4]-pyren (LXXII) strukturisomer ist, ist nicht cancerogen²⁸⁾:



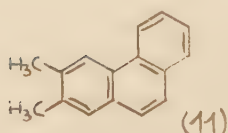
27) G.BADGER, Brit.J.Cancer 2, 309 (1948)

28) J.W.COOK u. C.L.HEWETT, J.chem.Soc. [London] 1933, 403
(siehe auch Abb. 1, S.6)

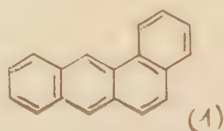
Die Notwendigkeit der Herausstellung eines morphologischen Kriteriums geht letztlich auch noch aus der Tatsache hervor, daß eine beachtliche cancerogene Aktivität bei Molekülen besteht, deren Analogie mit bekannten Cancerogenen fast ausschließlich im Molekülbau zu suchen ist. Z.B. sind die wirksamsten Chrysen-Derivate (8) und (9) mit 3.4-Benzpyren (3) vergleichbar, desgleichen auch α -Äthyl- β -sek.butyl-stilben (10)²⁵⁾:



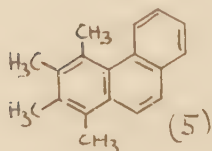
Zwei CH_3 -Gruppen an zwei benachbarten Peripherie-C-Atomen eines Cancerophors entsprechen hinsichtlich der auxocancerogenen Wirkung einem anellierten Benzolkern in gleicher Position¹⁹⁾. Zwei Beispiele mögen dies erläutern:



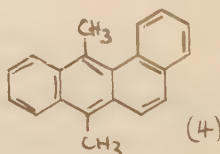
(unwirksam)



(schwach wirksam)



(schwach wirksam)



(stark wirksam)

Abschließend zu diesem ersten Kriterium kann gesagt werden, daß die Molekülform aller cancerogenen polycyclischen Kohlenwasserstoffe wohl relativ planar sein muß. Da die Wirkung von Auxocancerogenen nur an bestimmten Peripheriezentren wirkungserhöhend ist, scheint an den anderen Peripheriepunkten der Nachteil einer Substitution durch voluminöse Gruppen (wie es z.B. Methylgruppen sind), die die "Dicke" eines Moleküls über einen kritischen Wert hinaus erhöhen, zu überwiegen. Es sei an dieser Stelle auch noch auf die Erörterung des Problems der Methylierung von 3.4-Benzpyren auf S. 20 verwiesen.

3) Das Kriterium der Löslichkeit

Es ist eine bemerkenswerte Tatsache, daß die meisten und vielleicht auch bedeutendsten Cancerogene, wie z.B. polycyclische Kohlenwasserstoffe, Azofarbstoffe, Stilbene, Fluorenderivate, Urethane u.a.m. eine gute Lipoidlöslichkeit und eine schlechte Wasserlöslichkeit aufweisen¹⁹⁾. Auf Grund dieser Eigenschaften kann man annehmen, daß eine anfängliche Wechselwirkung zwischen einem cancerogenen Molekül und einer lebenden Zelle wahrscheinlich in einem Milieu vor sich geht, in dem Lipoidsubstanzen vorhanden sein müssen²⁵⁾. Daß dieses Kriterium der Lipoidlöslichkeit ein notwendiges ist, zeigt sich darin, daß cancerogene Kohlenwasserstoffe, - die ja alle fettlöslich sind, - ihre Aktivität fast immer verlieren, wenn stark polare Substituenten in das Molekül eintreten. In jedem Fall jedoch wird das Molekül unwirksam, wenn irgendwo ein Carboxyl-Rest eingeführt wird, der ja in vivo Alkalisalze bilden kann, welche leicht in wässrigen Medien befördert werden können. Auch der ebenfalls hydrophile Sulfonsäure-Rest scheint eine ähnliche Rolle zu spielen (siehe Abb. 5).

Die Feststellung N.P.BIJU-HOI's²⁵⁾, daß die Einführung von weniger polaren hydrophilen Gruppen, wie z.B.Amino- und Phenolgruppen an Stelle einer lipophilen Gruppe - wie etwa einer Methylgruppe - die cancerogene Wirkung nicht immer zum Verschwinden bringt, jedoch stets beträchtlich herabsetzt, scheint nur bedingt richtig zu sein. Während Toluol z.B. vollkommen unwirksam ist, wirkt Anilin beim Menschen bereits cancerogen²⁹⁾, β -Naphthylamin auch beim Tier³⁰⁻³²⁾. H.DRUCKREY³³⁾ schreibt der basischen Aminogruppe am aromatischen Ring sogar den stärksten auxo-cancerogenen Effekt zu.

Nach allem scheint die Tatsache festzustehen, daß die cancerogene Aktivität der polycyclischen Kohlenwasserstoffe auch an eine genügend große Fettlöslichkeit derselben gebunden ist.

4) Das Kriterium einer spezifischen π -Elektronendichte

Alle bisherigen Arbeiten, die sich mit einer Wechselwirkung von elektronischer Struktur einerseits und cancerogener Wirkung andererseits beschäftigen, gehen auf die ersten Arbeiten von O.SCHMIDT³⁴⁻³⁶⁾ zurück, die er

-
- 29) E.REHN, Verh.dtsch.Ges.Chir. 24, 240 (1895)
30) W.C.HUEPFER, J.Industrial Hyg. 16, 255 (1934)
31) G.M.BONSER, J.Path.Bact. 55, 1 (1943)
32) C.HACKMANN, Z.Krebsforsch. 58, 56 (1951)
33) Z.Krebsforsch. 57, 70 (1950)
34) Z.Phys.Chem. B 39, 59 (1938)
35) Z.Phys.Chem. B 42, 83 (1939)
36) Z.Phys.Chem. B 44, 185, 194 (1939)

dann später noch weiter ausbaute^{37,38)}. Im Jahre 1939³⁵⁾ erschien sein Aufsatz: "Die Charakterisierung der einfachen und Krebs erzeugenden aromatischen Kohlenwasserstoffe durch die Dichteverteilung bestimmter Valenzelektronen (B-Elektronen)" (B-Elektronen: heute π -Elektronen genannt). Er verwandte als erster mit Erfolg die Methoden der Quantenmechanik für eine halb qualitative Beschreibung der elektronischen Struktur der cancerogenen Kohlenwasserstoffe. Er untersuchte die Einflüsse, die die Anellierung weiterer Ringe an ein mono- oder polycyclisches Ringsystem auf die Verteilung der beweglichen π -Elektronen hat und damit auch auf die Eigenschaften und Wirkungen der Molekel. Diese "Anellierungseffekte" müssen sich ja vornehmlich an jenen Stellen des Moleküls auswirken, die von der Anellierung nicht betroffen sind. Mit Hilfe der Annahme, daß die π -Elektronen ein in einen flachen Kasten eingesperrtes Elektronengas darstellen, unterteilt er die Polyaromaten in 6 π -Elektronen enthaltende Kästen (Benzol), in 10 π -Elektronen enthaltende Kästen (Naphthalin) und die dabei entstehenden Zwischenräume, in denen man durch die erfolgte Anellierung hohe Elektronendichten erreicht hat. Die Abbildung 2 (S. 14) erläutert die Anwendung dieses SCHMIDT'schen Aufteilungsprinzips.

37) Ber.dtsch.chem.Ges. A 73, 97 (1940)

38) Naturwiss. 29, 146 (1941)

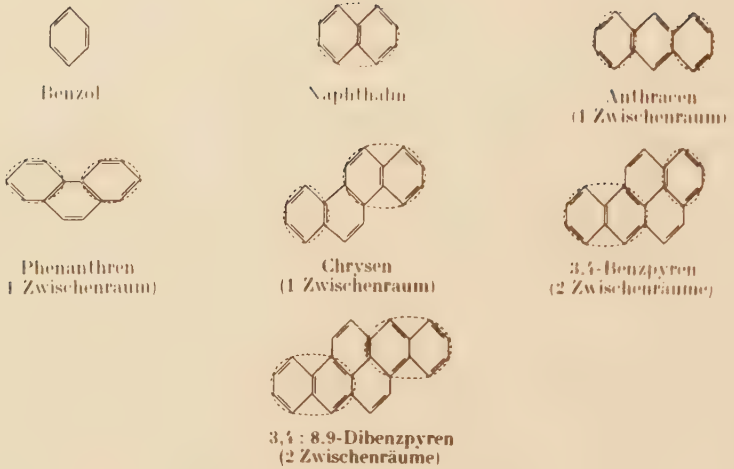


Abb. 2 25)

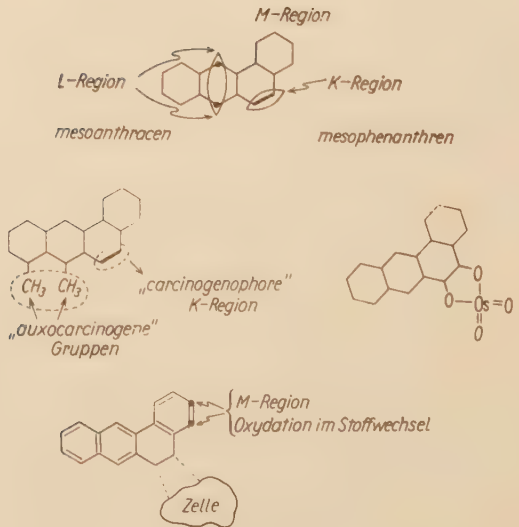
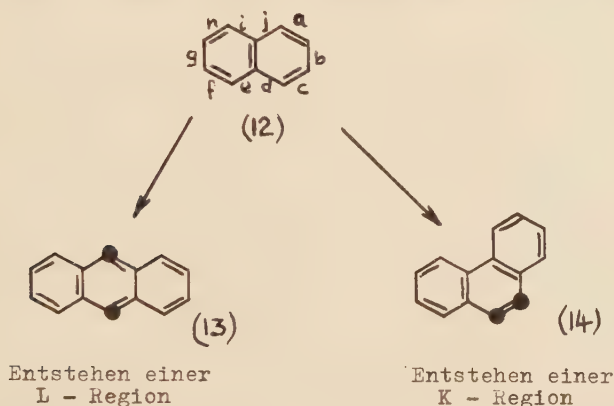


Abb. 3 17)

Jede Anellierung kann nun nach zwei Prinzipien erfolgen, wie ohne weiteres aus der Abbildung 2 ersichtlich ist. Eine Anellierung an b³⁹⁾ vom Naphthalin (12) z.B. führt zum Anthracen (13), das das Grundgerüst der "Acene" darstellt. Die Stellen höchster π -Elektronendichte (9 und 10) werden als "L-Region" bezeichnet. Eine Anellierung an a führt zum Phenanthren (14), dem Grundgerüst der "Phene". Die Stellen höchster Elektronendichte (9 und 10) werden als "K-Region" bezeichnet (K nach "Krebs"; Namensgebung von A.PULLMAN⁴⁰⁻⁴¹⁾).



Eine Zusammenstellung aller neu eingeführten Begriffe (auch der noch zu behandelnden) vermittelt die Abb. 3.

Im Verlaufe der letzten eineinhalb Jahrzehnte wurden dann von vielen Forschern die Vorstellungen von O.SCHMIDT weiterentwickelt; vor allen anderen waren es Arbeiten von A.PULLMAN und B.PULLMAN, R.DAUDEL, G.M.BADGER, N.P.BUU-HOI und

39) Siehe Nomenklaturdiskussion S. 71 bzw. 73

40) Bull.Cancer 33, 120 (1946)

41) Ann.Chim. 2, 5 (1947)

C.A.COULSEN⁴²⁾²⁰⁾²⁵⁾²⁶⁾, die sich mit dem Thema dieses Abschnitts beschäftigten. Mit Hilfe eines "Moleküldiagramms"⁴ wird jeder Bindung ein "Bindungsindex" und jedem C-Atom ein "freier Wertigkeitsindex" zuerteilt; letzterer ist umso höher je größer die Reaktionsfähigkeit des betr. Atoms ist. Die Meßmethoden ("valence bond method", "molecular orbital method"²⁶⁾, "frontier electron method"⁴⁴⁾) wie auch die Angaben von π -Elektronendichte oder spezifischer Reaktivität ("carbon localization energy", "bond localization energy", "para localization energy", "complex index"²⁰⁾) sind verschieden, das Arbeitsprinzip ist stets das gleiche: Nach der Bestimmung der einzelnen Dichtefunktionen der π -Elektronen für Bindungen und Atome werden durch jeweilige Summation zweier Chargen von zwei benachbarten Atomen oder durch Summation der Chargen zweier benachbarter Atome und der der dazwischenliegenden Bindung die Orte der höchsten π -Elektronendichte herausgestellt. In Abb. 4 z.B. sind nur die Werte für die C-Atome angegeben. Es ist ohne weiteres daraus ersichtlich, daß z.B. für 3.4-Benzpyren die Summe der Chargen der Atome 6 und 7 (K-Region) die höchste im Molekül ist; ebenso klar herausgestellt ist die Maximaldichte am C-Atom 5, was ja auch experimentell herausstellbar ist: Die Stellung 5 besitzt die stärksten Anzeichen einer freien Valenz, alle

42) Aus der großen Zahl der Arbeiten seien folgende herausgegriffen:

A.PULLMAN u. B.PULLMAN:

Cancérisation par les substances chimiques et structure moléculaire. Masson et Cie., Paris 1955

A.PULLMAN, Ann.chim. 2, 5 (1947)

R.DAUDEL, Compt.rend.Soc.biol. 222, 798 (1946)

R.DAUDEL, Bull.Cancer 35, 319 (1948)

G.M.BADGER, J.chem.Soc. [London] 1949, 456

N.P.BUU-HOI, Arzneimittelforschung 6, 251 (1956)

C.A.COULSEN, Adv.Cancer Research 1, 1 (1953)

43) P.DAUDEL u. R.DAUDEL: "The Molecular Diagramm Method"
J.Chem.Phys. 16, 639 (1948)

44) C.NAGATA, K.FUKUI, T.YONEZAWA u. Y.TAGASHIRA,
Cancer Res. 15, 233 (1955)

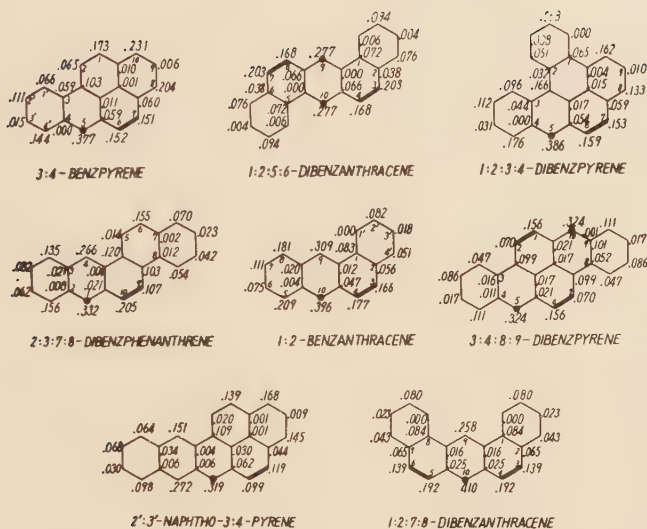


CHART 1. Frontier electron distributions and the positions of principal and subsidiary carcinogenspheres in the compounds of Class (A). (Numerical values in the Chart indicate

the frontier electron density at each position in the molecule; the principal carcinogensphere is shown by a thick line; the subsidiary carcinogensphere is shown by a black spot.)

Abb. 4 44)

Die kanzerogene Aktivität einiger Substitutionsderivate des 3,4-Benzpyrens

Substanz	Aktivitätsgrad
Unsubstituiertes 3,4-Benzpyren	+++
3'-Methyl-3,4-benzpyren	—
4'-Methyl-benzpyren	++
5-Methyl-3,4-benzpyren	+++
6-Methyl-3,4-benzpyren	++
9-Methyl-3,4-benzpyren	++
2-Hydroxy-3,4-benzpyren	—
4'-Hydroxy-3,4-benzpyren	—
5-Hydroxy-3,4-benzpyren	—
6-Hydroxy-3,4-benzpyren	+
8-Hydroxy-3,4-benzpyren	+
8-Methoxy-3,4-benzpyren	+++
5-Formyl-3,4-benzpyren	++
5-Styryl-3,4-benzpyren	+++
5,8-Dimethoxy-3,4-benzpyren	+
5,10-Dimethoxy-3,4-benzpyren	+
3,4-Benzpyrensulfonsäure	—

Abb. 5 25)

Substitutionsreaktionen greifen dort an.

Mit ihr konkurriert nur noch die Stellung 10, die die zweithöchste Charge aufweist⁴⁵⁾⁴⁶⁾. Am Rudiment einer L-Region sozusagen hat an der Stellung 5 auch eine Methylierung den stärksten auxocancerogenen Effekt (siehe Abb.5).

Die Herausstellung von K- und L-Region als Kriterium für cancerogene Wirksamkeit hält zwar nicht allen, jedoch vielen Anforderungen stand. Verdeutlicht wird der Zusammenhang durch die Schaubilder 6 und 7:

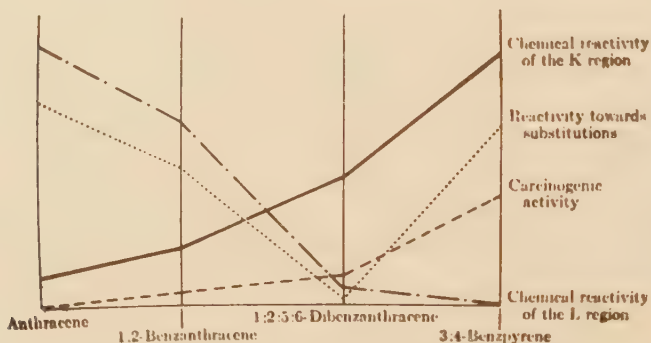


Abb. 6 20)

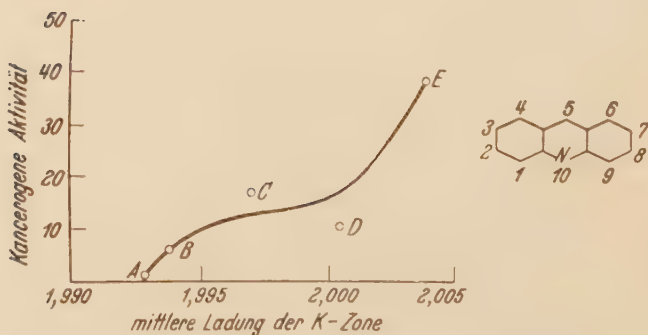


Abb. 7 25)

45) N.P.BUU-HOI, P. u. R.DAUDEL u. C.VROELANT, Bull.Soc.Chim.16, 211 (1949) (siehe auch dortige Lit.-Angaben)

46) L.F.FIESER u. E.B.HERSHBERG, J.Amer.chem.Soc.61, 1565 (1939)

Im gleichen Maß wie die cancerogene Wirksamkeit zunimmt, nimmt sowohl die elektrische Ladung der K-Region als auch ihr chemisches Reaktionsvermögen zu. Letztere konnte G.M. BADGER⁴²⁾ sehr überzeugend nachweisen, indem er fand, daß die chemische Reaktivität gegenüber OsO_4 an der K-Region mit der cancerogenen Wirkung ansteigt (siehe auch Abb. 3, S. 14). Eine selektive Anlagerung der cancerogenen Kohlenwasserstoffe an Zellproteine mittels der K-Reaktion, wie in Abb. 3 dargestellt, ist umstritten, obwohl Anlagerungskomplexe solcher Art isoliert werden konnten. Es ist schwer vorstellbar, wie solche Anlagerung vor sich gehen soll, wenn die K-Region entweder durch Substituenten blockiert oder auch garnicht vorhanden ist.

Als Resumé aller hier kurz erörterten oder auch nur ange-deuteten Arbeiten und Überlegungen mag gesagt werden, daß trotz unbefriedigender Ausnahmen die bis jetzt - besonders von französischen Forschern - durchgeführten Arbeiten wohl dazu angetan sind, Licht in das Problem der Relation von chemischer Konstitution und cancerogener Wirkung zu bringen, und auch weiterhin als befruchtende Arbeitshypothesen zu dienen. Die Übertragung der in diesem Kapitel angestellten Gedankengänge auf die innerhalb der vorliegenden Arbeit dargestellten Cancerogene geschieht bei der Besprechung derselben.

C. Eine neue Synthese des 1-Methyl-3.4-benzpyrens (XVI)

1) Einleitung

Wie schon auf Seite 6 (Abb.1) ausgeführt wurde, beeinflusst die Substitution eines (cancerogenen oder nicht cancerogenen) Kohlenwasserstoffes dessen physiologische Wirkung oft sehr entscheidend. In Abb.5 (S.17) sind Beispiele hinsichtlich der physiologischen Wirksamkeit angegeben, die eine Substitution des 3.4-Benzpyrengerüsts hat. In der vorliegenden Arbeit wurde das Hauptgewicht auf die Substitution des 3.4-Benzpyrens durch Methylgruppen gelegt. Nun ist bemerkenswert, daß sich die Methylierung von pentacyclischen Aromaten bezüglich der cancerogenen Wirksamkeit anders auswirkt als die Methylierung der tetracyclischen Ringsysteme. Während bei den letzteren fast immer eine Wirksamkeit entsteht oder gesteigert wird, kann sie bei den ersteren sogar durch Methylierung verschwinden.

Während der Durchführung der im folgenden beschriebenen Synthese des 1-Methyl-3.4-benzpyrens erschien die erste Darstellungsweise dieses Kohlenwasserstoffs von W.C.DOYLE und G.H.DAUB⁴⁷⁾. Die Substanz wurde in der Northwestern University Medical School, Evanston, Illinois (USA) auf ihre cancerogene Aktivität untersucht⁴⁷⁾. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist bisher in der allgemein zugänglichen Fachliteratur noch nicht veröffentlicht worden. Auf Grund einer Anfrage teilte Prof.Dr.G.H.DAUB⁴⁸⁾ mit, daß er wegen personeller Umbesetzungen an der Medical School im Augenblick nicht in der Lage ist, Auskünfte über die Unter-

47) J.Amer.chem.Soc. 80, 5252 (1958)

48) Brief an Herrn Prof.Dr.E.Buchta vom 1.November 1960.

Wir möchten Herrn Prof.Dr.Daub an dieser Stelle für seine Bemühungen herzlichen Dank sagen.

suchungsergebnisse zu erteilen. Vorsichtige Voraussagen über die cancerogene Wirksamkeit des 1-Methyl-3.4-benzpyrens lassen sich vielleicht aus der Wirksamkeit desjenigen der Monomethyl-3.4-benzpyrene treffen, welches der 1-Methyl-Verbindung am ähnlichsten ist: Aus der Wirksamkeit des 2-Methyl-3.4-benzpyrens.

Wie aus der Abb.4 ersichtlich ist, ist die 1:2-Region als zweite meso-Phenanthrenzone des Moleküls am ehesten der 6:7-Region (K-Region) vergleichbar. Da nach einer Untersuchung - ebenfalls der Northwestern University Medical School in Evenstone - das 2-Methyl-3.4-benzpyren (und das 2.8-Dimethyl-3.4-benzpyren) wirksamer als 3.4-Benzpyren selbst sein soll⁴⁹⁾, darf mit aller Vorsicht gefolgert werden, daß auch das 1-Methyl-homologe stark cancerogen sein wird, falls die Substitution durch Methylgruppen an dieser Region relativ hoher π -Elektronendichte den angegebenen Effekt hat.

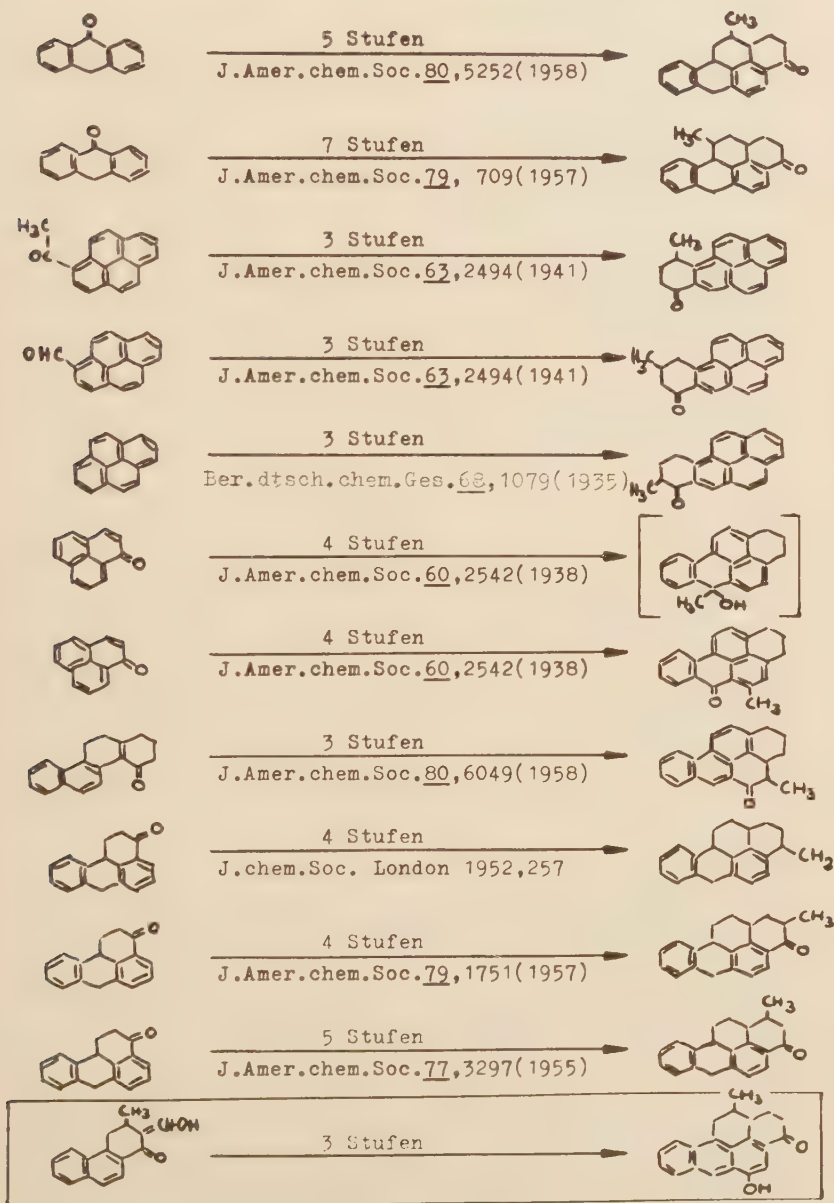
49) J.W.PATTON u. G.H.DAUB, J.Amer.chem.Soc. 79, 709 (1957)

2) Die Darstellungsweise des 1-Methyl-3.4-benzpyrens
nach W.C.DOYLE und G.H.DAUB⁴⁷⁾

Die Verfasser gingen vom Anthron aus und kondensierten es in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat mit Methacrylsäure-äthylester. Nach Säurehydrolyse und nachfolgender Reduktion mit Zink und Ammoniumhydroxyd entstand β -(9-Anthranyl)-isobuttersäure. Reduktion mit Natrium in kochendem n-Amylalkohol ergab β -(9.10-Dihydro-9-anthranyl)-isobuttersäure, die mit wasserfreier Flußsäure zum 2-Methyl-3-keto-1.2.3.11b-tetrahydro-7H-meso-benzanthracen cyclisiert wurde. Nach einer modifizierten STOBBE-Kondensation für sterisch behinderte Ketone nach W.S.JOHNSON⁵⁰⁾ wurde dann mit Bernsteinsäuredimethylester kondensiert. Das entstehende ölige Gemisch von Halbestern wurde mit einer alkoholischen Lösung von Kaliumhydroxyd verseift und lieferte ein Gemisch isomerer, ungesättigter, zweibasischer Säuren. Dieses wurde der Decarboxylierung mit Pyridin, Salzsäure und Oxalsäure unterworfen und lieferte wieder ein saures Gemisch, aus dem β -(2-Methyl-1.11b-dihydro-7H-meso-benzanthracen-3)-propionsäure isoliert werden konnte. Das gesamte nach der Decarboxylierung vorliegende saure Gemisch wurde weiterverarbeitet; zuerst mit Natrium in n-Amylalkohol reduziert und dann mit wasserfreier Flußsäure behandelt. Dabei entstand ein Gemisch aus neutralem und saurem ketonischen Material. Die neutrale Fraktion enthielt 8-Keto-1-methyl-1.2.2a.5.8.9.10.10a-octahydro-3.4-benzpyren und 8-Keto-1-methyl-1.2.8.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzpyren. Reduktion dieses Ketongemisches nach WOLFF-KISHNER ergab die beiden hydrierten 3.4-Benzpyrene: 1-Methyl-1.2.2a.5.8.9.10.10a-octahydro-3.4-benzpyren und 1-Methyl-1.2.8.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzpyren, deren Dehydrierung mit Pd/C das 1-Methyl-3.4-benzpyren lieferte.

50) J.Amer.chem.Soc. 71, 1384 (1949)

Übersicht der Synthesen monomethylierter 3,4-Benzpyrene
unter dem Gesichtspunkt der Ringkombination



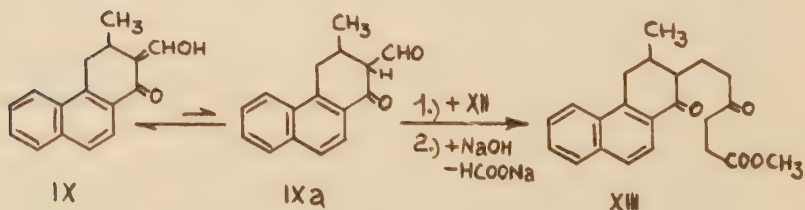
3) Die Darstellung, ausgehend vom 1-Keto-2-hydroxymethylen-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren und Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton

a) Prinzip der neuen Darstellungsweise

Im Rahmen seiner Arbeiten über polycyclische Verbindungen hat E. BUCHTA mit seinem Schüler W. BAYER⁵¹⁾ ein neues Aufbauprinzip für kondensierte Aromaten ausgearbeitet. Sie haben als neues Bauelement das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XII) zur Adduktbildung mit cyclischen β -Keto-carbonsäureestern, wie z.B. 2-Carbäthoxy-tetralon-(1) und 1-Keto-2-carbomethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren, verwendet.

Durch zwei der MICHAEL-Addition folgende Ringschlüsse lassen sich zwei neue Ringe an das bereits vorliegende Ringgerüst angliedern. Die Art der beiden Ringschlüsse ist verschieden; der erste findet statt im alkalischen Medium und hat den Charakter einer intramolekularen STOBBE-Kondensation, der zweite im sauren Medium durch wasserfreie Flußsäure.

In der vorliegenden Arbeit wird für die MICHAEL-Addition mit Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XII) das 1-Keto-2-hydroxymethylen-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (IX) verwendet, dessen Darstellung einfacher ist als die des entsprechenden β -Keto-carbonsäureesters.



51) Diplomarb. W. BAYER, Univ. Erlangen 1956
 Dissertat. W. BAYER, Univ. Erlangen 1958
 Naturwiss. 45, 440 (1958)

b) 1-Keto-2-hydroxymethylen-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (IX)

Um zur Verbindung IX zu gelangen, mußte zuerst das 1-Keto-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (VIII) dargestellt werden. Letzteres wurde schon von W.E.BACHMANN und G.D.CORTES⁵²⁾ sowie von B. RIEGEL, S.SIEGEL und D.KRITCHEVSKY⁵³⁾ beschrieben. Beide Arbeitsgruppen stellten aus α -Naphthyl-magnesiumbromid und Allylbromid das α -Allylnaphthalin dar, welches nach HBr-Anlagerung und Malonestersynthese in die γ -[Naphthyl-(1)]- β -methyl-buttersäure (VII) übergeführt wurde. Die Cyclisierung über das Säurechlorid mit SnCl_4 brachte das Keton VIII in einer Ausbeute von 68 - 85% d.Th.⁵³⁾.

B.RIEGEL, S.SIEGEL und W.M.LILIENFELD⁵⁴⁾ setzten α -Naphthylmethyl-magnesiumchlorid mit Äthylidenmalonsäureäthylester um und erhielten die Säure VII, die sie nicht zu VIII cyclisierten.

In der vorliegenden Arbeit wurde ausgegangen von der β -[Naphthyl-(1)]-isobuttersäure (V), die nach Angaben von L.F.FIESER und F.C.NOVELLO⁵⁵⁾ dargestellt wurde. Der aus α -Chlormethyl-naphthalin (I) und Natriummethylmalonester (II) erhaltene (1-Naphthyl-methyl)-methyl-malonester (III) wurde von den amerikanischen Autoren als hellgelbes, viskoses Öl vom Sdp₁ 175 - 176° beschrieben. III konnte nach längerem Stehenlassen mit nachfolgendem Unterkühlen in kristalliner Form vom Schmp. 50° (aus Äther oder Alkohol) erhalten werden. Auch die von den obigen Autoren analytisch als solche nicht bestimmte Malonsäure IV konnte in reiner Form isoliert und deren Eigenschaften festgestellt werden (farblose Kristalle aus Cyclohexan/Äther vom Schmp. 175°).

52) J.Amer.chem.Soc. 65, 1329 (1943)

53) J.Amer.chem.Soc. 70, 2950 (1948)

54) J.Amer.chem.Soc. 68, 984 (1946)

55) J.Amer.chem.Soc. 62, 1855 (1940)

Die aus IV durch Decarboxylierung entstehende β -[Naphthyl-(1)]-isobuttersäure (V) konnte durch Kettenverlängerung nach F.ARNOLD und B.EISTERT⁵⁶⁾ in die β -Methyl- γ -(1-naphthyl)-buttersäure (VII) übergeführt werden. Diese Säure war schon vorher von W.E.BACHMANN und G.D.CORTES⁵²⁾, von B.RIEGEL, S.SIEGEL und D.KRITCHEVSKY⁵³⁾ und von B.RIEGEL, S.SIEGEL und W.M.LILIENFELD⁵⁴⁾ beschrieben worden und entstand bei der neuen Darstellungsweise in Übereinstimmung mit den von den obigen Verfassern angegebenen Schmp. W.E.BACHMANN und G.D.CORTES⁵²⁾ und B.RIEGEL, S.SIEGEL und D.KRITCHEVSKY⁵³⁾ haben die Cyclisierung zum 1-Keto-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (VIII) mittels PCl_5 und SnCl_4 über die Stufe des Säurechlorids durchgeführt. Die von ihnen angegebenen Ausbeuten liegen bei 68 - 85% d.Th. In der vorliegenden Arbeit wurde die einfachere Ringschlußmethode mit wasserfreier Flußsäure vorgezogen. VIII konnte in 96.5%iger Ausbeute erhalten werden, für das außer dem von den amerikanischen Autoren angegebenen Schmp. von 103 - 104°⁵³⁾ bzw. 105 - 106°⁵²⁾ auch noch der Sdp_{0.01} 138.5 - 140° bestimmt werden konnte.

Die Darstellung des 1-Keto-2-hydroxymethylen-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthrens (IX) aus VIII gelang mit recht guten Ausbeuten in der üblichen Weise. W.S.JOHNSON und Mitarbb.⁵⁷⁾ und R.B.TURNER, D.E.NETTLETON und R.FEREBEE⁵⁸⁾ haben bi- und tricyclische Hydroxymethylenketone dargestellt, desgleichen K.v.AUWERS⁵⁹⁾. Die Beständigkeit dieser Hydroxymethylen-Verbindungen ist durchweg sehr gut,

56) Ber.dtsch.chem.Ges. 60, 1364 (1927)

57) W.S.JOHNSON, J.M.ANDERSON und W.E.SHELBERG, J.Amer.chem.Soc. 66, 218 (1944)

W.S.JOHNSON und W.E.SHELBERG, J.Amer.chem.Soc. 67, 1745 (1945)

W.S.JOHNSON, J.W.PETERSON und C.D.GUTSCHE, J.Amer.chem.Soc. 69, 2942 (1947)

R.HIRSCHMANN und W.S.JOHNSON, J.Amer.chem.Soc. 73, 326 (1951)

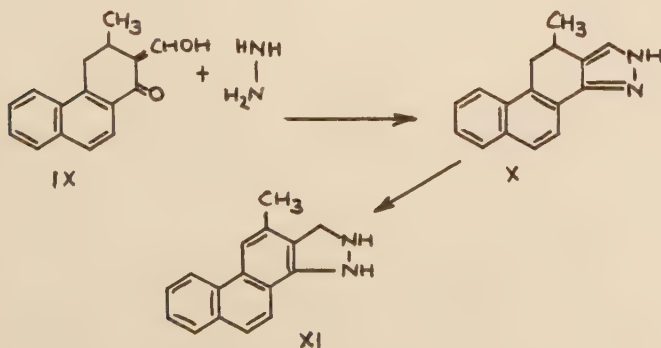
58) J.Amer.chem.Soc. 78, 5923 (1956)

59) Liebigs Ann.Chem. 435, 296 (1924)

K.v.AUWERS und C.WIEGAND, J.prakt.Chem. 2, 134, 82 (1932)

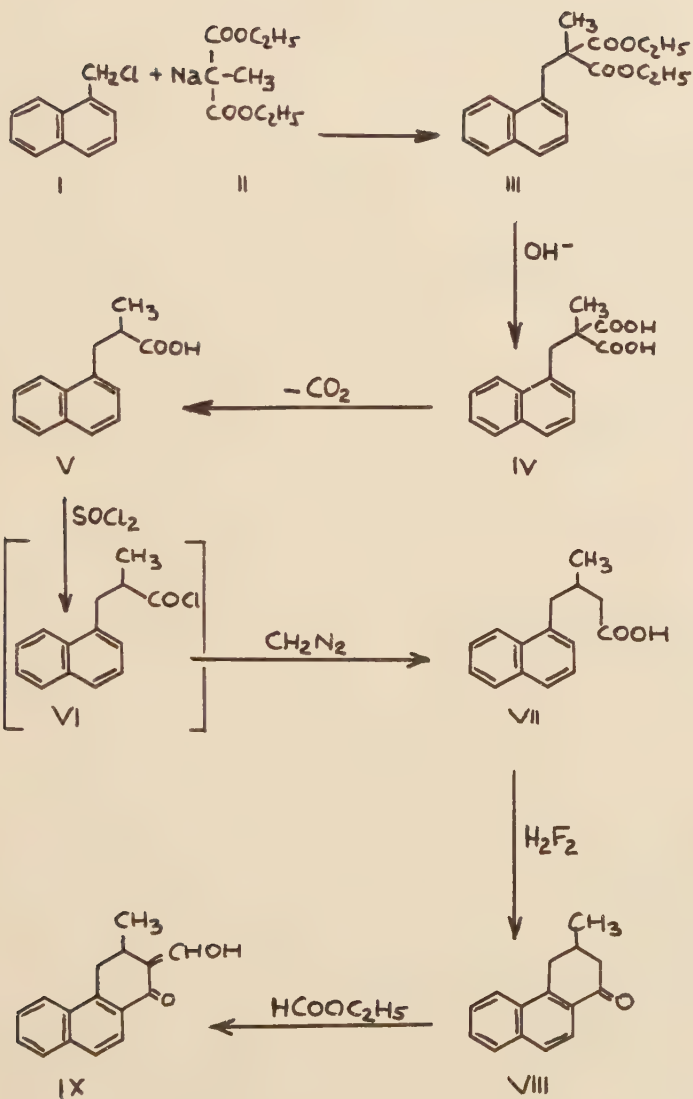
wenn, wie im vorliegenden Fall, an den hydrierten Ring, der die Keto- und Hydroxymethylen-Gruppe trägt, noch ein Naphthalinring anelliert ist. Alle bekannten Verbindungen dieser Art mit Phenanthrengerüst sind gelb gefärbt und geben charakteristische Farbreaktionen mit Eisen-III-chloridlösung. Die äthanolische Lösung von IX zeigte, wenn sie mit einer methanolischen Lösung von FeCl_3 versetzt wurde, eine olivgrüne Färbung an. Wurde die Substanz ebenfalls in Methanol gelöst, so erschien ein leuchtendes, klares Grün.

Der Schmp. des nach der Darstellung anfallenden Rohproduktes (Ausbeute 95% d.Th.) lag gewöhnlich nur $3 - 5^\circ$ unter dem der reinen Verbindung. Für die nachfolgende MICHAEL-Addition wurde jedoch in jedem Fall durch Sublimation gereinigt. Ein Bis-2.4-dinitro-phenylhydrazon, wie es W.S.JOHNSON, J.M.ANDERSON und W.E.SHELBERG⁵⁷⁾ beim 2-Hydroxymethylen-5-methoxy-hydrindon-(1) erhielten, bildete sich nicht, dafür aber ein orange- bis hellbraunfarbenes Mono-2.4-dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 222° . Das IR-Spektrum von IX (siehe Abb.33, S.163) ist mit den IR-Spektren von XXX und XLVI vergleichbar. Diskussion derselben siehe Seite 159. Alle drei innerhalb dieser Arbeit dargestellten Hydroxymethylenverbindungen weisen aufgrund einer "konjugierten Chelation" eine bathochrom verschobene Carbonylbande auf. Bei der Umsetzung von IX mit 80-proz. Hydrazinhydrat konnte in 92%iger Ausbeute das 1.2-[1'.2'-Diaza-cyclopentadieno-(1.1':2.3')] -3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (X) in farbl., leicht verfilzten Nadelchen vom Schmelzpunkt $206 - 207^\circ$ erhalten werden.



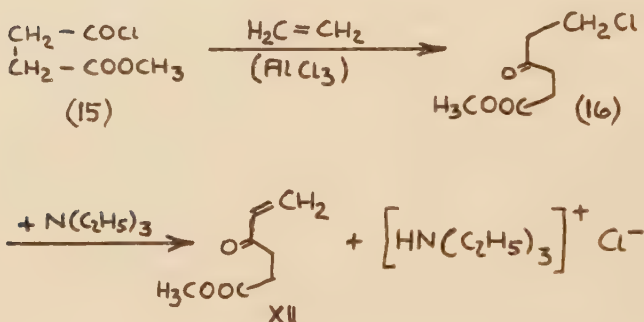
Um eine dem 1.2-Cyclopenteno-3-methyl-phenanthren analoge heterocyclische Verbindung darzustellen, wurde X mit 10-proz. Pd/C einer Dehydrierung unterworfen. Dabei entstand eine um etwa 100° höher schmelzende farblose Substanz mit Analysenwerten, die denen der Ausgangssubstanz glichen. Mit Hilfe des UV-Absorptionsspektrums (Abb. 31, S. 158) konnte nachgewiesen werden, daß lediglich die beiden Doppelbindungen des Fünfrings in den hydrierten Ring des Phenanthrengerüstes gewandert sind. Entstanden war also 1.2-[1'.2'-Diaza-cyclopenteno]-3-methyl-phenanthren (XI) vom Schmp. 300 - 301.5°. Da das oben erwähnte homocyclische Analogon schwach cancerogen wirkt (siehe S. 86ff), wird XI z.Zt. im Tierversuch geprüft.

XI zeigt mit konz. H₂SO₄ keine Halochromie, auch nicht beim Erhitzen, löst sich jedoch bereits in kalter konz. Schwefelsäure. Eine von H. DRUCKREY²⁴⁾ geforderte, für cancerogene Eigenschaften notwendige basische Eigenschaft (auf Grund einer hohen π -Elektronendichte) tritt hier also nicht in Erscheinung.



c) 1-Keto-2-(3-keto-5-carbomethoxy-pentyl)-
3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XIII)

Wie schon auf Seite 24 ausgeführt, kann das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XII) als neues Bauelement zum Aufbau polycyclischer, aromatischer Kohlenwasserstoffe angesehen werden. Es wurde dargestellt nach einer Methode von E.BUCHTA und W.BAYER⁵¹⁾. Diese spalteten aus 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanon-(3) (16) mittels Triäthylamin Salzsäure ab und erhielten die gewünschte Vinylverbindung XII in präparativ guter Ausbeute:



Die thermische Zersetzung des Chlorketons (16) brachte schlechte Ausbeuten, da die HCl-Abspaltung auf diesem Wege leider nicht quantitativ verläuft. Das benötigte 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanon-(3) (16) stellten E.BUCHTA und W.BAYER durch Anlagerung von Äthylen an Bernsteinsäuremethylester-chlorid (15) in Chloroform unter der Einwirkung von wasserfreiem Aluminiumchlorid dar. Bei der wiederholten Darstellung des Chlorketons konnte diese Methode noch etwas verbessert werden im Hinblick auf ihre Wirtschaftlichkeit. Es wurde festgestellt, daß man die Zeitspanne des Einleitens von Äthylen vermindern kann von 8 Stdn. (lt. Angabe der Autoren) auf 2 Stdn., und zwar ohne merkliche Minderung der Ausbeuten. In Einzelfällen wurden sogar Ausbeuten erhalten,

die diejenigen von Versuchen übertrafen, bei denen 8 Stdn. lang eingeleitet wurde. Bei dieser Versuchsmodifikation wurde der Reaktionsmischung allerdings nicht erlaubt, während des Einleitens von Äthylen eine Temperatur anzunehmen, die oberhalb 30° liegt.

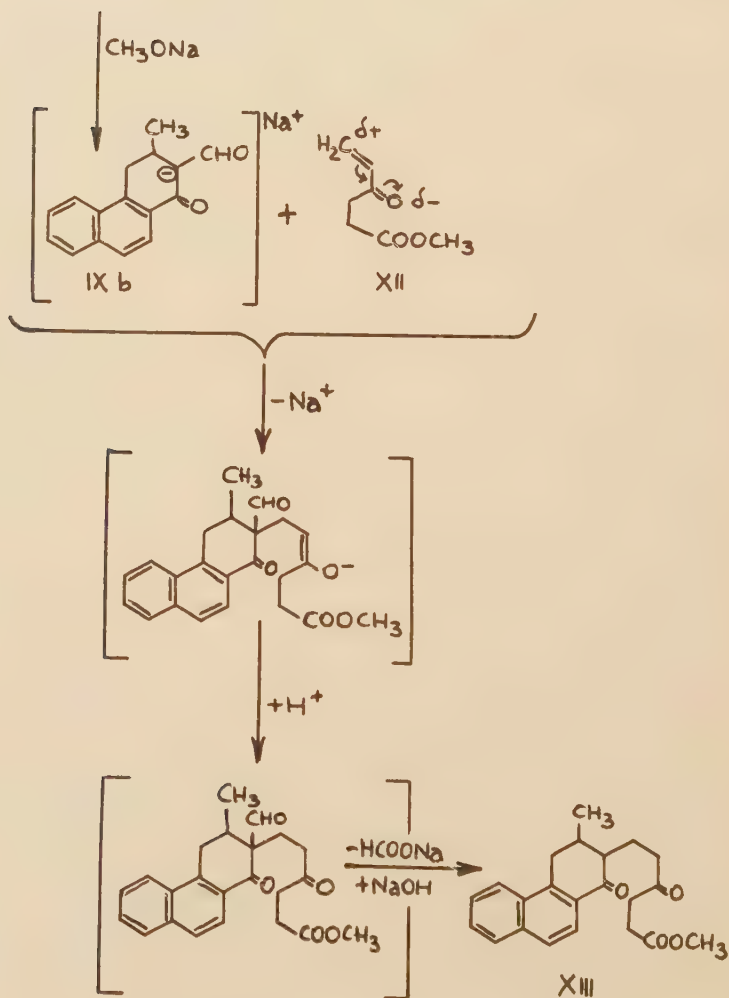
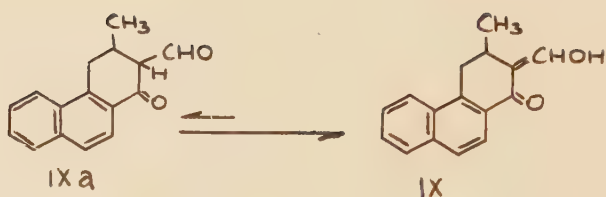
In diesem Zusammenhang sei noch berichtet, daß - entgegen früherer Annahmen - die Möglichkeit einer längeren Aufbewahrung von XII festgestellt wurde. Es wurden 55 g unter Stickstoff und mit Zusatz von 1% Hydrochinon in einer braunen Glasstöpselflasche (Schliff gut mit Silikonfett gedichtet!) 1 Jahr lang aufbewahrt. Nach dieser Zeitspanne lieferte die Destillation des Produktes folgende Ergebnisse:
45 g der Substanz destillierten bei der für XII angegebenen Temperatur über. Ein viskoser, wahrscheinlich polymerisierter Rest von 9.5 g blieb als Rückstand im Kolben.

Die MICHAEL-Addition von Vinyl-ketonen an β -Keto-hydroxymethylen-Verbindungen ist in einem hohen Maße abhängig von der Eigenart und Beschaffenheit beider Komponenten. Während z.B. die Anlagerung von Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XII) an mono- und bicyclische β -Keto-hydroxymethylen-Verbindungen⁶⁰ ohne weitere Schwierigkeit vonstatten geht, ist eine Anlagerung an die analogen tricyclischen Komponenten mit gleichen Mitteln schon nicht mehr erreichbar. Angestrebt wurde ein Reaktionsverlauf, wie er auf S.32 dargestellt ist.

Als einfachste Möglichkeit der Angliederung einer β -Keto-hydroxymethylen-Verbindung an ein Vinyl-alkyl-keton bietet sich eine Methode an, die z.B. R.B.TURNER, D.E.NETTLETON und R.FEREBEE⁵⁸⁾ beschreiben. Beide Komponenten werden gemischt, auf 0° abgekühlt und mit einer katalytischen Menge Triäthylamin versetzt. Nach 3 Tagen ist dann die Reaktion beendet.

60) a) Dissertat. S.SCHELER, Univ.Erlangen 1960

b) Diplomarb. W.PÄTZOLD, Univ.Erlangen 1959



Es wurde versucht, die gleiche Reaktion, die obige Autoren mit einer bicyclischen β -Keto-hydroxymethylen-Verbindung und mit Vinyl-methyl-keton durchführten, auf die beschriebene Reaktion zu übertragen. Nachdem 6 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen wurde, konnte das gesamte IX zurückgewonnen werden. Ebenso konnte das eingesetzte XII zur Hälfte wiedergewonnen und durch Destillation identifiziert werden. Mit hoher Wahrscheinlichkeit scheiterte die Reaktion an der schlechten Löslichkeit von IX in Äther, in dem die Reaktion durchgeführt wurde. Gut verlaufenden Reaktionen dieser Art liegt meist eine mit dem entsprechenden Vinyl-alkyl-keton in jedem Verhältnis mischbare β -Keto-hydroxymethylen-Verbindung zugrunde.

Eine weitere Additionsmöglichkeit geben auch R.B.WOODWARD, R.SONDHEIMER, D.TAUB, K.HEUSLER und W.M.MC LAMORE⁶¹⁾ an. Sie addierten Methyl-vinyl-keton und Äthyl-vinyl-keton an trans-1-Hydroxymethylen-2-keto-10-methyl- $\Delta^{3.6}$ -hexahydronaphthalin mit tert.-Butanol als Lösungsmittel und in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat.

Da die Löslichkeit von IX in tert.Butanol außerordentlich gering ist, fällte das zugesetzte Kalium-tert.-butylat das Hydroxymethylen-keton IX sofort wieder aus. Die Methode erwies sich für den geforderten Fall als unbrauchbar. Zu einer gleichen Schlußfolgerung kommen H.DANNENBERG und D.DANNENBERG-v.DRESLER⁶²⁾, die ebenfalls versuchten, eine analoge Reaktion, nämlich die Addition von Methyl-vinyl-keton an eine pentacyclische β -Keto-hydroxymethylen-Verbindung in tert.-Butanol durchzuführen. Auch eine analoge Additions-methode von E.BUCHTA und W.BAYER⁵¹⁾ für β -Keto-carbonsäure-ester und Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton mit Natrium-methylat ließ sich nicht auf unsere Versuche übertragen.

61) J.Amer.chem.Soc. 74, 4223 (1952)

62) Liebig's Ann.Chem. 593, 232 (1955)

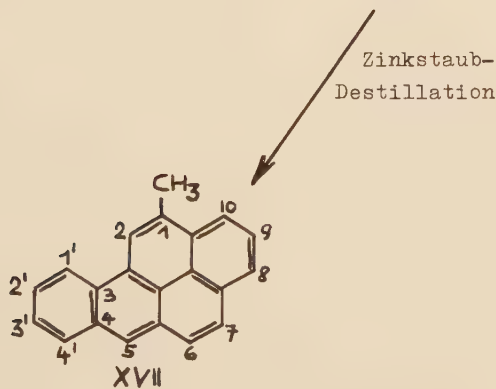
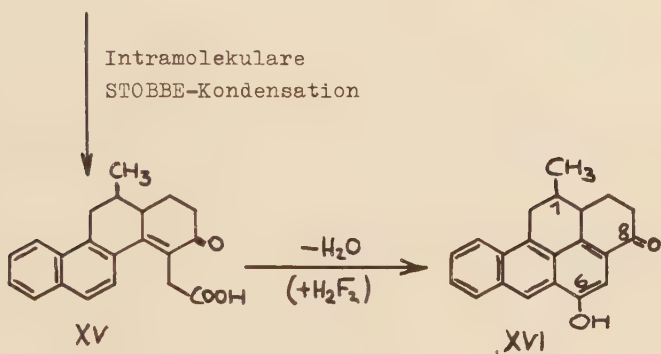
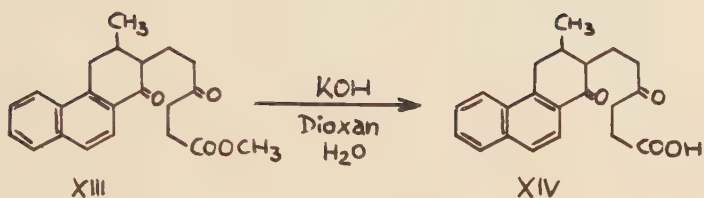
Einen Erfolg brachte erst die Modifikation einer Methode, die von H.DANNENBERG und D.DANNENBERG-v.DRESLER⁶²⁾ für polycyclische β -Keto-hydroxymethylen-Verbindungen gefunden wurde.

Alle Komponenten wurden in großer Verdünnung zur Reaktion gebracht, die Vinylkomponente XII wurde in großem Überschuß zugegeben und nach der Aufarbeitung konnte das im Gemisch mit restlichem XII und dessen Polymerisationsprodukten vorliegende 1-Keto-2-(3-keto-5-carbomethoxy-pentyl)-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XIII) durch Zufügen von Äther und nachfolgender starker Unterkühlung (über fester Kohlensäure im DEWAR-Gefäß!) in fast 50-proz. Ausbeute als farblose, kristalline, bei 85 - 86° schmelzende, beständige Verbindung isoliert werden. Die Höhe der Ausbeute erwies sich als in weitem Maße abhängig von der Menge der zugesetzten Vinylkomponente. Die Ausbeute spricht auf das Molverhältnis XII:IX wie folgt an:

Molverhältnis	5.5	:	Ausbeute	34 - 40%
"	3.0	:	"	47%
"	1.67	:	"	< 5%

d) 1-Methyl-3.4-benzpyren (XVII)

Nach der Addition von XII an IXa wurden die beiden neuen Ringe durch zwei einfache und in guter Ausbeute verlaufende Ringschlüsse angegliedert. Innerhalb dieser Arbeit führte der erste Ringschluß zu einem Chrysenderivat. Aus dem 1-Keto-2-(3-keto-5-carbomethoxy-pentyl)-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XIII) konnte durch Ringschluß mit Natriummethylat die 2-Keto-5-methyl-2.3.4.4a.5.6-hexahydro-chrysen-essigsäure-(1) (XV) erhalten werden.



Wurde versucht, den Ringschluß mit einem Überschuß an Ätzkali in wässrigem Dioxan herbeizuführen, so zeigte sich, daß dieser nicht eintrat, sondern nur Verseifung der Estergruppe. Aus XIII entstand so das 1-Keto-2-(3-keto-5-carboxypentyl)-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XIV). Die Cyclisierung von XIII mit Natriummethylat in Methanol ergab die gewünschte Säure XV. Die Löslichkeit von XIII in Methanol beträgt etwa 1g/100 ccm. Trotzdem gelang der Ringschluß mit einer Ausbeute von 93% d.Th. Überraschenderweise war das nach der dem Ringschluß folgenden Aufarbeitung anfallende Natriumsalz der Säure XV in Wasser sehr schwer löslich. Es löste sich in dem nach dem Abziehen des Methanols zum verbleibenden Rückstand gegebenen Wasser nur etwa 1/3 bis 1/4 des Natriumsalzes. Nach dem Abfiltrieren von der ungelösten Menge des Salzes und dem darauf folgenden Ansäuern fiel eine Säure an, die außerdem noch mit etwas uncyclisierter Säure XIV verunreinigt war.

Zur Überführung des wasserunlöslichen Natriumsalzes in die freie Säure XV wurden zwei Methoden angewendet, die sich beide gut bewährten. Einmal wurde die gut pulverisierte Substanz mit halbkonz. Salzsäure und etwa der doppelten Menge einer Mischung Benzol/Äther (1:1) auf dem Wasserbad gekocht. Die jeweils entstehende Säure geht dann in die organische Phase und kann aus dieser gewonnen werden. Bei einem anderen Versuch wurde das Natriumsalz mit einer Mischung Salzsäure/Wasser (1:1) 1/2 Stde. auf dem siedenden Wasserbad behandelt. Die Ausbeute war nur dann gut, wenn das Salz vorher sorgfältig pulverisiert wurde. Diese Methode nahm etwas längere Zeit in Anspruch, ergab aber eine nahezu reine Säure. Erhitzen mit halbkonz. Salzsäure auf offener Flamme erwies sich als unpraktisch, weil die Substanz sofort verschmierte. Das Schütteln mit halbkonz. HCl bei Raumtemp. ergab ebenfalls keine guten Ergebnisse.

Die durch Ringschluß entstandene Doppelbindung läßt sich durch die BAEYER'sche Probe nachweisen: Sodaalkalische Permanganatlösung wird innerhalb weniger Sekunden unter Abscheidung von Braunstein entfärbt. Der zweifach tertiäre Charakter der Doppelbindung bewirkt, daß Brom in Chloroform nur zögernd entfärbt wird.

Der nun folgende Ringschluß zum 3.4-Benzpyren-Gerüst wurde in wasserfreier Flußsäure ausgeführt. Nach der üblichen Aufarbeitung konnte das 1-Methyl-6-hydroxy-8-keto-1.2.8.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzpyren (XVI) isoliert werden. Die in einer Ausbeute von 92% d.Th. entstehende, leuchtend gelb gefärbte Substanz wies einen Zersetzungspunkt von 325° auf, nachdem schon bei 290° eine Dunkelfärbung zu beobachten war. XVI ist in den gebräuchlichen Solventien fast unlöslich und kann aus Anisol oder o-Dichlorbenzol oder aus einem Gemisch beider umkristallisiert werden. Ersteres Lösungsmittel erwies sich als optimal; aus ihm entstehen beim Erkalten gleichmäßig geformte, tiefgelb gefärbte, sechseckige Oktaeder.

Übergießt man einige Kristalle von XVI mit kalter konz. Schwefelsäure, so lösen sie sich in dieser mit rotoranger Färbung. Beim Erhitzen verändert sich diese zu einem sehr intensiven Blauviolett, das an die Farbe von wässriger Kaliumpermanganatlösung erinnert. Läßt man eine nicht erhitzte Probe einige Zeit bei Raumtemperatur stehen, so geht auch hier das Rotorange in die gleiche Blauviolett-farbe über.

In der letzten Stufe der Synthese wurde XVI durch Zinkstaubdestillation in das 1-Methyl-3.4-benzpyren (XVII) übergeführt. Um der Gefahr des Verkohlens zu begegnen - die sehr oft besteht, wenn die Zinkstaubdestillation nach der Standardmethode in einem langen, schwer schmelzbaren

Glasrohr mit einer periodischen Füllung: Zinkstaub/Gemisch, Zinkstaub und Substanz/Asbest durchgeführt wird - wurde folgende Modifikation angewandt:

Das Ketophenol XVI wurde im Verhältnis 1:50 mit Zinkstaub sorgfältig vermischt und diese Mischung in kleinen Portionen zu je 10g in schwer schmelzbare Reagenzgläser eingefüllt; diese wurden nach dem Verschließen mit einem Wattebausch auf der offenen Flamme erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Aceton extrahiert, in Benzol/Petroläther (1:1) an bas. Aluminiumoxyd (Akt.Stufe I) chromatographiert und anschließend sublimiert. Die Ausbeute nach der Sublimation war beachtenswert: sie betrug 30% d.Th. E.BUCHTA und W.BAYER⁵¹⁾ konnten bei einer Synthese des 3.4-Benzpyrens über β -Keto-carbonsäureester die Zinkstaubdestillation nach der oben angegebenen Standardmethode nur mit einer Ausbeute von 7.5% d.Th. durchführen. Damit ist der Vorteil dieser Modifikation gegeben. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Ligroin (Sdp. 100 - 120°) wurde der Kohlenwasserstoff XVII in Form langer, grünlichgelber Spieße mit dem von W.C.DOYLE und G.H.DAUB⁴⁷⁾ angegebenen Schmp. von 156 - 158° erhalten.

Das 1-Methyl-3.4-benzpyren zeigt mit konz.Schwefelsäure Halochromie: Versetzt man einige Kristalle mit etwas kalter konz. H_2SO_4 , so zeigen sie eine intensive, gelbstichig rote Färbung, die nach dem Stehenlassen noch zunimmt.

Der bei der Zinkstaubdestillation des Ketophenols XVI freiwerdende Sauerstoff genügt gerade, um durch Oxydation von Wasserstoff das Molekül total zu aromatisieren:



Eine Probe von XVII, die der Dehydrierung mit 10-proz. Palladium/Kohle(1:10) bei 350° ausgesetzt wurde, ergab keine besseren Resultate, als das nicht auf diese Weise behandelte Reaktionsprodukt.

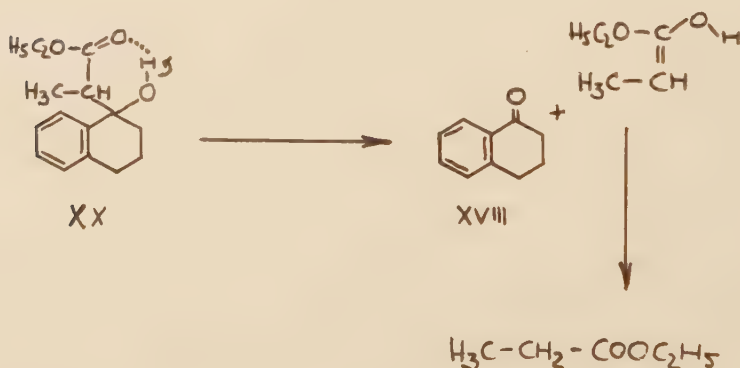
Das UV-Absorptionsspektrum des 1-Methyl-3.4-benzpyrens (Abb.17, S.148), dessen Banden gegenüber denen des 3.4-Benzpyrens etwas nach Rot verschoben sind, läßt sich sowohl mit diesem als auch mit den Verbindungen LVII und LI vergleichen (siehe S.147).

D. 1-Keto-2-hydroxymethylen-4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XXX)

Wie schon auf Seite 21 dargelegt, soll nach einer Untersuchung der Northwestern University Medical School in Evanstone, Illinois (USA)⁴⁹⁾ das 2-Methyl-3.4-benzpyren cancerogen wirksamer sein als der unsubstituierte Kohlenwasserstoff. Für die Darstellung dieses 2-Methyl-3.4-benzpyrens wurde das 1-Keto-2-hydroxymethylen-4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XXX) als Schlüsselsubstanz gewählt.

Leider erwies es sich als unmöglich, an XXX das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton anzulagern. Alle Versuche, unter den schon bei der Darstellung von 1-Keto-2-(3-keto-5-carbomethoxy-pentyl)-3-methyl-1.2.3.4.-tetrahydro-phenanthren (XIII) dargelegten Bedingungen das isomere 1-Keto-2-(3-keto-5-carbomethoxy-pentyl)-4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren zu gewinnen, schlugen fehl. Daß der Grund für diese nicht stattfindende MICHAEL-Addition nicht etwa in einer quantitativen Enolisierung des mit XXX im Gleichgewicht stehenden 1-Keto-2-formyl-4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthrens zu suchen ist, zeigt die Tatsache, daß sich die Hydroxymethylen-Verbindung XXX auch nicht im Hydrazinhydrat zum 1.2-[1'.2'-Diaza-cyclopentadieno-(1.1':2.3')] -4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (analog X) kondensieren ließ. In den Abb. 33, 34, 35 auf der Seite 163 sind die IR-Spektren der drei analogen Hydroxymethylen-Verbindungen IX, XXX, XLVI wiedergegeben, anhand derer herausgestellt wird, daß alle drei dem gleichen Verbindungstyp angehören.

Für das zur Darstellung von XXX benötigte 1-Keto-4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XXIX) wurde eine neue Synthese ausgearbeitet, die von dem bisher unbekannten α -[1-Hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyl-(1)]-propionsäure-äthylester (XX) ausgeht, der durch REFORMATZKY-Synthese aus α -Tetraon (XVIII)⁶³⁾ und α -Brom-propionsäure-äthylester (XIX)⁶⁴⁾ entsteht. Als β -Hydroxy-carbonsäureester neigt die Carbinol-Verbindung XX zur Zersetzung. Außer von Alkalien⁶⁵⁾ und Säuren⁶⁶⁾ werden Verbindungen solcher Art nach O.WALLACH⁶⁷⁾ und nach G.S.K.RAO und S.DEV⁶⁸⁾ auch durch Hitze gespalten. Da folgende thermische Zersetzungsreaktion befürchtet wurde, wurde auf die Destillation von XX verzichtet:



63) Dargestellt nach: Org.Synth., Vol. 35, S. 95

W.E. TRUCE und C.E. OLSON,
J. Amer. chem. Soc. 74, 4721 (1952)

64) Dargestellt nach: N. ZELINSKY, Ber. dtsch. chem. Ges. 20,
2026 (1887)

65) W.E. BACHMANN u. a., J. Amer. chem. Soc. 62, 824, (1940)

66) S. REFORMATZKY, J. Russ. Phys. Chem. Soc., 30, 280, (1898)

67) Liebigs Ann. Chem. 365, 255 (1909)

68) J. Indian Chem. Soc. 34, 255 (1957)

Der rohe Ester XX wurde sofort der Dehydratisierung unterworfen. Dieses geschah durch 1 1/2stündiges Erhitzen mit 90-proz. Ameisensäure. Der so gewonnene α -[3.4-Dihydronaphthyl-(1)]-propionsäure-äthylester (XXI) ließ sich nach der Aufarbeitung gut destillieren und konnte in einer Ausbeute von 57% d.Th. (bezogen auf das eingesetzte α -Tetralon) isoliert werden. In der nun folgenden Reaktion wurde XXI durch Erhitzen mit Schwefel aromatisiert. Die bei 180° beginnende Schwefelwasserstoffentwicklung ist nach 3-stdg. Erhitzen auf etwa 210° beendet. Die Ausbeute beträgt 84.5% d.Th. Obwohl jeder Dehydrierungsansatz mit genau äquivalenten Mengen Schwefel durchgeführt wurde, konnte bei der Destillation von XXII im Vorlauf immer eine gewisse Menge des Schwefels zurückerhalten werden, der im Kühler auskristallisierte. Die Dehydrierung durch Schwefel muß also z.T. auch katalytisch vonstatten gehen. Zu diesem Schluß kommt auch G.HABERLAND⁶⁹⁾ bei seinen Arbeiten über die Schwefeldehydrierung von substituierten Tetralinkörpern. Seinen Angaben nach erhält er beim Verschmelzen seiner Verbindungen mit äquivalenten Mengen Schwefel trotz völliger Dehydrierung immer einen beträchtlichen Teil unangegriffen zurück.

Versuche, die Dehydrierung von XXI durch Erhitzen mit 10-proz. Pd/Kohle herbeizuführen, führten zu keinem Erfolg. Analytische Bestimmungen ergaben, daß nach 2-stdg. Erhitzen auf 200 - 240° die Abspaltung von Wasserstoff erst zu 25% erfolgt war. Die für diesen Fall notwendigen höheren Temperaturen und längeren Erhitzungszeiten konnten wir wegen der damit verbundenen thermischen Zersetzung der Substanz nicht anwenden.

Ein weiterer Beweis für die Vollständigkeit der Dehydrierung und gleichzeitig auch für die Konstitution von XXII konnte dadurch geführt werden, daß er durch Verseifung im methanolischen Medium in die Säure XXIII übergeführt werden konnte. Diese α -[Naphthyl-(1)]-propionsäure (XXIII) war schon dargestellt worden: YOSHIRO OGATA, JIRO ISCHIGURO und YASUO KITAMURA⁷⁰⁾ hatten sie in geringer Ausbeute gewonnen durch

69) Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 1380 (1936)

70) J.Org.Chemistry 16, 239 (1951)

Kondensation von Naphthalin mit α -Chlor-propionsäure. Der Schmp. von XXIII stimmte mit dem von den Verfassern angegebenen überein.

Im weiteren Verlauf wurde XXII mit Lithiumaluminiumhydrid zum α -[Naphthyl-(1)]-n-propanol (XXIV) reduziert. Die mit einer Ausbeute von 92% d.Th. verlaufende Reaktion wurde in ätherischer Lösung durchgeführt. Zersetzung des Reaktionsproduktes erfolgte zuerst mit Wasser und dann mit verd. Schwefelsäure. Wegen des angewendeten Überschusses an LiAlH_4 muß größte Vorsicht walten gelassen werden.

Dem Vergleich nach mit anderen Alkoholen ähnlicher Konstitution mußte der isolierte Alkohol XXIV fest sein.

Eine analysenreine Probe kristallisierte jedoch erst nach wochenlangem Stehenlassen zu farblosen, sehr harten Tafeln, die nach dem Umkristallisieren aus Ligroin (Sdp. 100-120°) bei 53° schmolzen.

Die Überführung von XXIV in das α -[Naphthyl-(1)]-n-propylbromid (XXV) ließ einige Schwierigkeiten erkennen. In absol. Benzol wurde die Bromierung mit Phosphortribromid durchgeführt. Die Ausbeuten erwiesen sich als stark abhängig von der Menge des zugegebenen PBr_3 . Bei einem Verhältnis PBr_3 :XXIV = 1.22 konnte eine Ausbeute von max. 26.6% d.Th. erreicht werden. War das Verhältnis 2.22, so konnte XXV als leicht gelb gefärbte, bei Sdp. 0.4 130.5° siedende Flüssigkeit mit einer Maximalausbeute von 48.5% erhalten werden. Höhere Äquivalentverhältnisse ergaben keine besseren Ausbeuten. Durch Zusatz katalytischer Mengen Pyridin wurden sie ebenfalls nicht beeinflusst. Eine vorherige Behandlung des Phosphortribromids mit P_2O_5 bewirkte eine leichte Erhöhung der Ausbeute. Versuche, die Überführung von XXIV in XXV im Bombenrohr bei 110° mit einer 50-proz. Lösung von Bromwasserstoffsäure in Eisessig durchzuführen, wie es z.B. E.L.ANDERSON und F.G. HOLLIMANN⁷¹⁾ angeben, waren ohne Erfolg. Bei der Aufarbeitung

71) J.chem.Soc. [London] 1950, 1038

des Reaktionsproduktes wurde u.a. eine farbl., kristalline Substanz erhalten, die sich als Naphthalin erwies. Durch HBr-Abspaltung entstandenes α -[Naphthyl-(1)]-propen wurde nicht gefunden.

Die anschließende Kondensation von XXV mit Natriummalonester zum β -[Naphthyl-(1)]-n-propyl-malonsäure-diäthylester (XXVI) ist in hohem Grade abhängig vom verwendeten Lösungsmittel. Kondensationsversuche von Malonester mit XXV in Toluol waren auch nach 68-stdg. Erhitzen ohne Erfolg. Wurde in Äthanol/Benzol gearbeitet, konnte XXVI als farblose, bei $Sdp_{0.1}$ 164 - 166° siedende Flüssigkeit in 75-proz. Ausbeute gewonnen werden. Die Verseifung zur β -[Naphthyl-(1)]-n-propylmalonsäure (XXVII) geschah mit Ätzkali in methanolischer Lösung und ergab XXVII als farblose, kristalline Substanz vom Schmp. 144°.

Durch 3/4-stdg. Erhitzen auf etwa 170° wird XXVII decarboxyliert. Die entstehende γ -[Naphthyl-(1)]-valeriansäure (XXVIII) entsteht in farblosen, sehr spröden Kristallen vom Schmp. 79.5° mit einer Ausbeute von 85% d.Th. Sie siedet bei $Sdp_{0.05}$ 148 - 152° als farblose Flüssigkeit.

XXVIII wurde bereits von W.E.BACHMANN und R.O.EDGERTON⁷²⁾ aus β -[Naphthyl-(1)]-n-buttersäure durch Kettenverlängerung nach ARNDT-EISTERT dargestellt (Schmp. 78 - 80°) und anschließend über ihr Säurechlorid mittels Zinntetrachlorid zum 1-Keto-4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren XXIX vom Schmp. 81.5 - 83° cyclisiert. MM.J.COLONGE und R.DOME-NECH⁷³⁾ brachten Naphthalin und Buten-(1)-carbonsäure-(4) miteinander zur Reaktion und erhielten XXIX im Gemisch mit dem isomeren 1-Methyl-4-keto-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren.

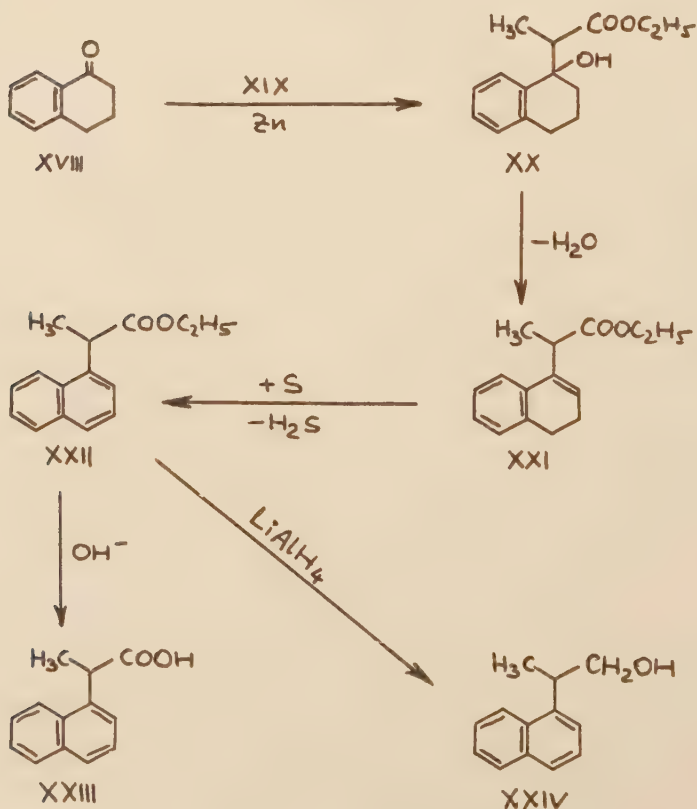
In der vorliegenden Arbeit wurde der Ringschluß mit wasserfreier Flußsäure durchgeführt und XXIX als farblose, bei 82 - 83.5° schmelzende Substanz in einer Ausbeute von 93% d.Th. erhalten. XXIX liefert ein scharlachrotes 2.4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 267°.

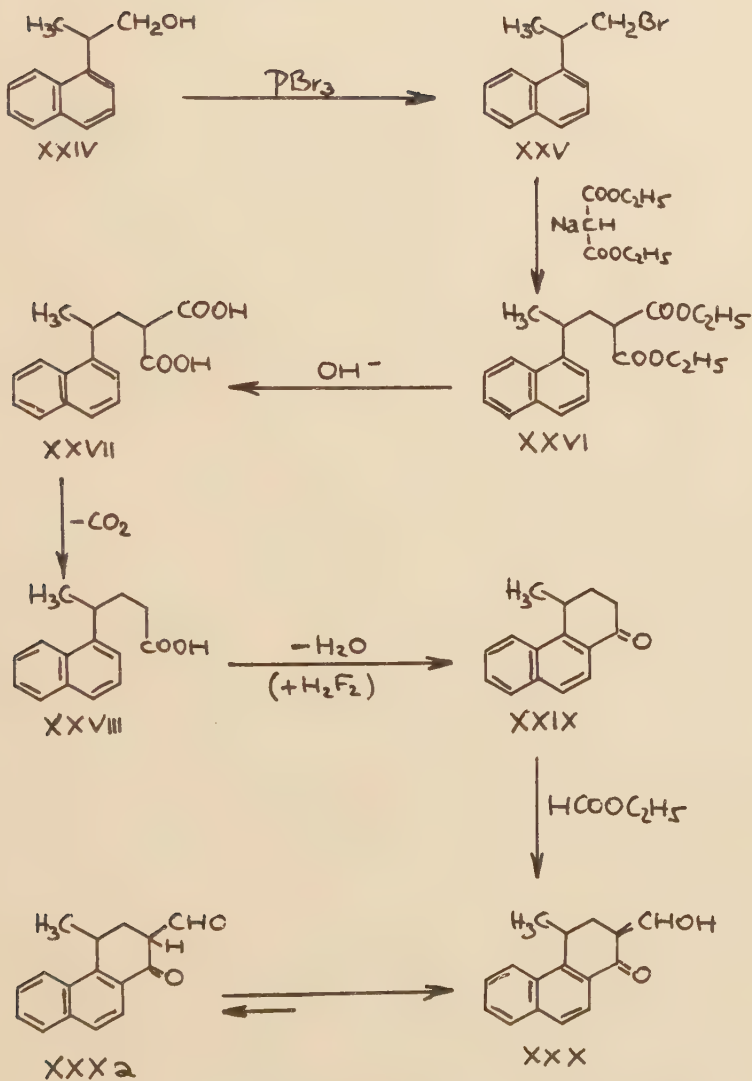
72) J.Amer.chem.Soc. 62, 2219 (1940)

73) Bull.Soc.chim.France 1952, 634
" " " " 1953, 289

Die Darstellung des 1-Keto-2-hydroxymethylen-4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthrens (XXX) erfolgte analog der auf S.26 für IX angegebenen Methode. Die Ausbeute der bei 107° schmelzenden, hellgelben Substanz liegt bei 91% d.Th. In Analogie mit IX entsteht auch hier beim Versetzen mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin nur ein violett-rotes Mono-2.4-dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 215° .

Eine methanolische Lösung von XXX, die mit einer methanolischen Lösung von Eisen-III-chlorid versetzt wird, zeigt eine klare Grünfärbung. Wird Äthanol anstelle von Methanol benutzt, so wird das Grün stark braunstichig.





E. Synthese des 2'.4'-Dimethyl-3.4-benzpyrens (LI)
(analog der des 1-Methyl-3.4-benzpyrens)

1) Einleitung

Im Gegensatz zu den monomethylierten 3.4-Benzpyrenen ist über die cancerogene Wirkung von Dimethyl-3.4-benzpyrenen in der Literatur bisher wenig veröffentlicht worden (siehe auch Abb.5, Seite 17). Schon A.GRAFFI und H.BIELKA¹⁹⁾ weisen darauf hin, daß zwei CH₃-Gruppen, die an zwei benachbarten Peripherie-C-Atomen stehen, in Bezug auf die cancerogene Wirkung einem in dieser Stellung anellierten Benzolkern entsprechen (siehe auch Beispiele dafür auf S.10). Schon vorher hatten R.H.MARTIN u. J.SENDERS⁷⁴⁾ dargelegt, daß die o-Di-Methylsubstitution eines Benzolkerns in einem polycyclischen Kohlenwasserstoff häufig Verbindungen mit erhöhter cancerogener Aktivität ergibt.

In unserem Fall handelt es sich aber um eine meta-Substitution und zwar an zwei Stellen des 3.4-Benzpyrengerüsts, die - jede für sich - schon Ausgangspunkte biologischer Untersuchungen waren: Das 2'-Methyl-3.4-benzpyren ist ohne cancerogene Wirkung^{26a)}. Das 4'-Methyl-3.4-benzpyren ist wirksam, obschon weniger als das unsubstituierte Molekül (siehe auch Abb.5, S.17). Es wäre also reizvoll zu erfahren, ob eine Kombination dieser beiden Substitutionsprodukte ihre Wirksamkeit behält oder ob sie verlorenght. Die Erprobung der Substanz LI im Tierversuch (siehe Abschnitt I,3a) wird es endgültig zeigen.

Bei der Darstellung von 2'.4'-Dimethyl-3.4-benzpyren (LI) wird in etwa der gleiche Weg beschritten wie schon bei der Synthese des 1-Methyl-3.4-benzpyrens (XVII) angezeigt. Lediglich der Aufbau des - den Verbindungen

74) Bull.Soc.chim.Belges 64, 221 (1955)

VIII und XXIX analogen - 1-Keto-1.2.3.4-tetrahydro-6.8-dimethyl-phenanthrens (XLV) geschieht nach zwei Wegen, die verschieden sind von denen, die zur Darstellung von VIII und XXIX dienten. Auch die Verbindung XLVI selbst zeigt sich in ihrem Verhalten gegenüber den Analoga IX und XXX verschieden. Bemerkenswert ist auch der Unterschied, mit welcher guter Ausbeute die MICHAEL-Addition mit XLVI durchgeführt werden kann. Die Folgereaktionen bis zum reinen Kohlenwasserstoff sind analog wie beim Aufbau von XVII.

2) 1-Keto-6.8-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XLV)

Um die Verbindung XLVI zu erhalten, mußte das 1-Keto-6.8-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XLV) dargestellt werden. Es wurden zwei verschiedene Wege gewählt, die beide vom 5.7-Dimethyl-tetralon-(1) (XXXI) ausgehen. Dieses wurde dargestellt durch Reduktion^{60a)} der zuerst von E.B.BARNETT u. F.G.SANDERS⁷⁵⁾ dargestellten β -[3.5-Dimethylbenzoyl]-propionsäure und nachfolgenden Ringschluß^{60a)} der entstandenen γ -[3.5-Dimethyl-phenyl]-buttersäure.

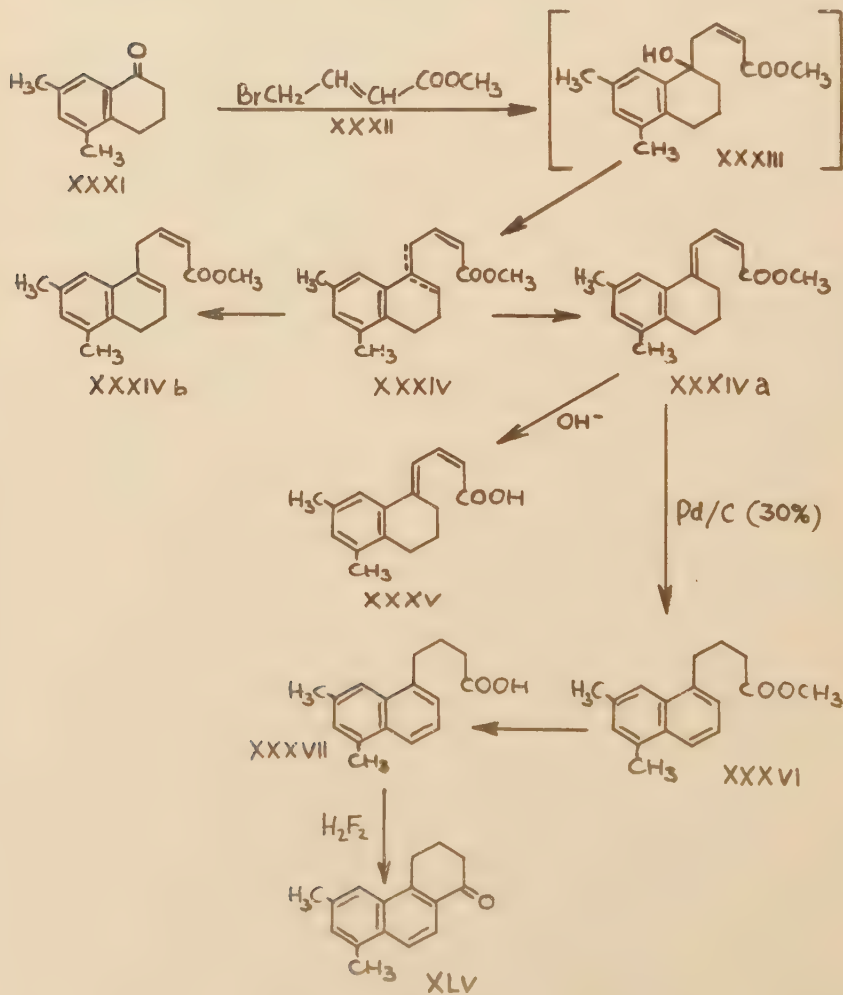
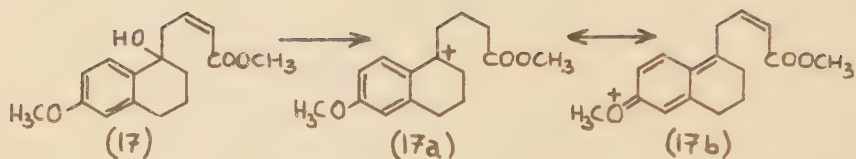
Der erste Weg: XXXI wurde mit γ -Brom-crotonsäure-methylester (XXXII) nach REFORMATZKY umgesetzt. Schon von C.FUSON, R.T. ARNOLD und H.G.COOKE, JR.⁷⁶⁾ und von K.ZIEGLER und Mitarbb.⁷⁷⁾ wurde herausgestellt, daß sich bei solchen Reaktionen γ -Brom-crotonester genau so verwenden lassen wie α -Brom-fettsäure-ester; lediglich die Ausbeuten sind geringer. Der Ester XXXII wurde dargestellt nach K.ZIEGLER und Mitarbb.^{77) 78)}.

75) J.chem.Soc. [London] 1933, 436

76) J.Amer.chem. Soc. 60, 2272 (1938)

77) Liebigs Ann.Chem. 551, 120 (1942)

78) siehe auch: H.SCHMID u. P.KARRER, Helv.chim.Acta 29, 573 (1946)
L.HORNER u. E.H.WINKELMANN, Angew.Chem. 71, 365 (1959)



Im Jahre 1947 wurden zwei thematisch fast gleiche Arbeiten über eine REFORMATZKY-Synthese der beschriebenen Art veröffentlicht. Sowohl W.C.J.ROSS⁷⁹⁾ als auch G.STORK⁸⁰⁾ berichteten über eine Darstellung des 1-Keto-7-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthrens aus 6-Methoxy-tetralon-(1) und γ -Brom-crotonsäure-äthyl-(bzw.-methyl)-ester nach REFORMATZKY. Die von ihnen angegebenen Ausbeuten lagen bei 22% d.Th.(Säure)⁷⁹⁾ und 48% d.Th. (Ester)⁸⁰⁾. Der Versuch einer Übertragung des ohnehin schon außerordentlich niedrige Ausbeuten aufweisenden ROSS'schen Verfahrens auf die hier behandelte Reaktion hatte keinen bemerkenswerten Erfolg. Eine Abwandlung des Weges von STORK hingegen erwies sich als vorteilhaft. Die Ausbeuten konnten auf 62% gesteigert werden, wenn als Reaktionsmedium anstelle von Benzol/Äther nur Benzol gewählt und die Reaktionstemperatur also erhöht wurde. Es wurde mit einem - nach und nach zugefügten - siebenfachen Zinküberschuß gearbeitet.

Während das STORK'sche Addukt (17) nicht existenzfähig war - wahrscheinlich wegen der Möglichkeit einer Resonanzstabilisierung von (17a) im Sinne von (17b) - war die Abspaltung von Wasser aus dem zweifellos primär entstehenden Hydroxyester XXXIII nicht ohne weiteres quantitativ. Ein intensiv sauer gewaschenes Produkt der REFORMATZKY-Reaktion spaltete bei der Hochvakuumdestillation noch beträchtliche Mengen von Wasser ab. Die Ausbeute sank um 10-20% d.Th. Wurde hingegen nach der Aufarbeitung noch 1 Stde. mit Acetylchlorid unter Rückfluß erhitzt, so entfielen alle diese Nebenerscheinungen. Inwiefern sich diese graduell erschwerte Wasserabspaltung auf eine erschwerte Stabilisierung der dem Ester XXXIII entsprechenden Carbeniumform zurückführen läßt, mag dahingestellt bleiben.

79) J.chem.Soc. [London] 1947, 1364

80) J.Amer.chem.Soc. 69, 2936 (1947)

Bei der sauren Abspaltung von Wasser aus dem Hydroxyester XXXIII sind im Prinzip zwei Möglichkeiten der Festlegung der dadurch entstehenden Doppelbindung gegeben. Der doppelt ungesättigte Ester XXXIV kann sich entweder als Form XXXIVa mit zwei exocyclischen Doppelbindungen oder auch als Form XXXIVb mit einer exocyclischen und einer endocyclischen Doppelbindung manifestieren. Der Beweis des Vorliegens der Form XXXIVa wurde erbracht. Erstens fallen die Maxima des UV-Spektrums der aus XXXIV dargestellten Säure XXXV zusammen mit den betr. Maxima der UV-Spektren von Verbindungen, die "chromophoranalog" sind: Mit Piperinsäure⁸¹⁾ und mit der von STORK dargestellten γ -[6-Methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyliden-(1)]-crotonsäure⁸⁰⁾. Zweitens kann die gelbe Farbe von XXXIV nur so gedeutet werden, daß alle Doppelbindungen konjugiert sind, was ja bei Annahme der Struktur XXXIVb nicht der Fall ist. Siehe dazu auch die betr. UV-Absorptionsspektren Abb. 25 bis 28 am Ende dieser Arbeit.

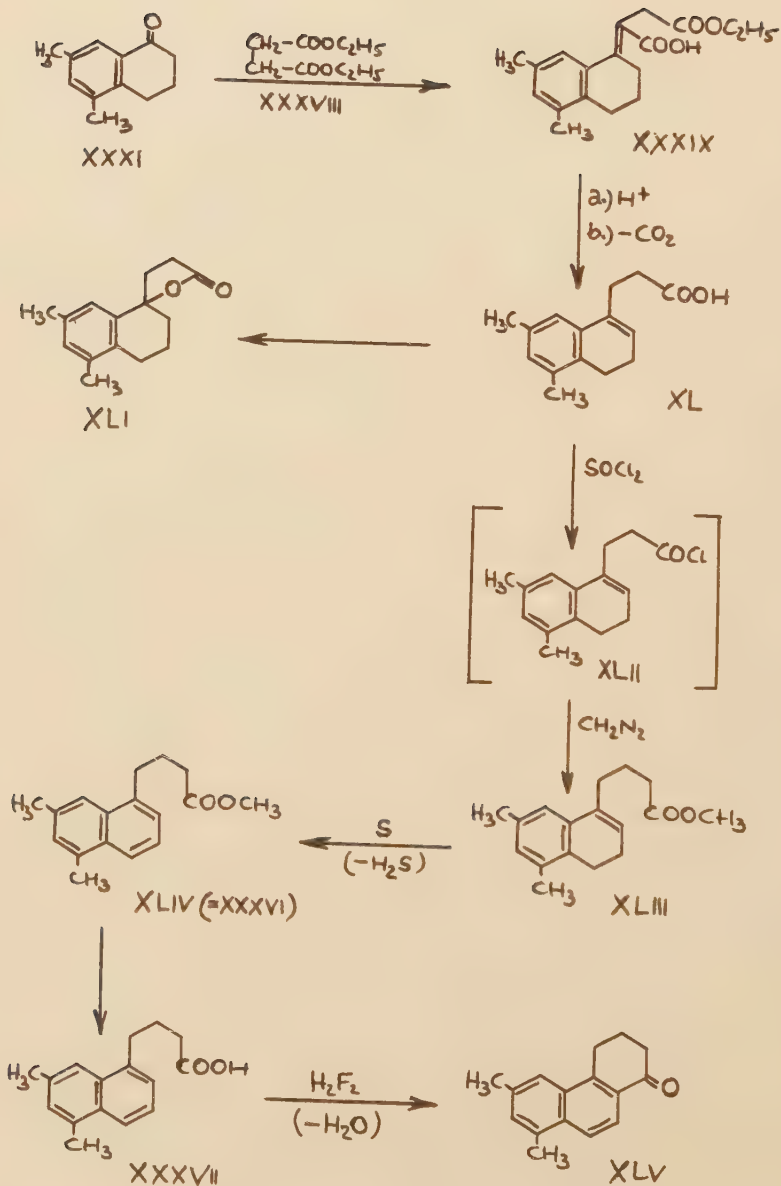
Um XXXIV in den Ester XXXVI mit Naphthalingerüst überzuführen, wurden beide exocyclischen Doppelbindungen in endocyclische umgelagert. Dieses wurde zuerst durch 3 1/2-stdg. Erhitzen mit 10-proz. Palladium-Kohle zu erreichen versucht. Die Ergebnisse waren nicht ganz befriedigend, da das Reaktionsprodukt oft keinen scharfen Schmelzpunkt und die Analyse der entstehenden Verbindung etwas zu niedrige Wasserstoffwerte aufwies. Beim 4-stdg. Erhitzen mit 30-proz. Palladium-Kohle jedoch (290°; N₂; 5g XXXIV und 270mg Pd/C) wurden gute Ausbeuten mit richtigen Analysenergebnissen erzielt. Durch die Verlagerung der beiden Doppelbindungen in den Ring ändert sich auch der Schmelzpunkt der Säuren. Während XXXV bei 212° schmilzt, liegt der Schmelzpunkt der γ -[5.7-Dimethyl-naphthyl-(1)]-buttersäure (XXXVII) bei 161°. Die Darstellung des 1-Keto-1.2.3.4-tetrahydro-6.8-dimethyl-phenanthrens (XLV) aus XXXVII wurde analog der des 3-Methyl-homologen VIII mit wasserfreier Flußsäure durchgeführt; sie gelang auch hier in guter Ausbeute. Die bei 127,5 - 128,5° schmelzende Substanz

81) R. GRINBAUM u. L. MARCHLEWSKI,
Bull. intern. acad. polon. Sci., Classe Sci. math. nat., A, 156
(1937); C.A., 32, 1576 (1938)
F.S. SPRING u. J. STARK, J. chem. Soc. [London] 1950, 1177

konnte in 81% d.Th. erhalten werden und gibt ein zinnoberrotes 2.4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 297,5°.

Der zweite Weg führte zunächst zu einem teilweise hydrierten Homologen^{XL} der γ -[5.7-Dimethyl-naphthyl-(1)]-buttersäure (XXXVII), die sich zu XLV cyclisieren ließ. Das 5,7-Dimethyl-tetralon-(1) XXXI wurde nach STOBBE mit Bernsteinsäurediäthylester (XXXVIII) umgesetzt. Der so erhaltene bei 106 - 107° schmelzende α -[5.7-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyliden-(1)]-bernsteinsäure-monoäthylester (XXXIX) wurde durch saure Verseifung mit sofort sich anschließender Decarboxylierung zur β -[5.7-Dimethyl-3.4-dihydro-naphthyl-(1)]-propionsäure (XL) weiterverarbeitet. Dabei lactonisierte der größte Teil von XL zu XLI. Da zur Darstellung größerer Mengen des Ketons XLV der erste Weg gewählt wurde und der zweite quasi nur eine Kontrolle der auf dem anderen Wege erhaltenen Säure XXXVII durch Schmelzpunktsvergleich und Spektrum darstellt, wurde auf die Reduktion des anfallenden Lactons XLI verzichtet.

Die bei 127 - 128° schmelzende Säure XL wurde nach F. ARNDT u. B. EISTERT⁵⁶⁾ in den γ -[5.7-Dimethyl-3.4-dihydro-naphthyl-(1)]-buttersäure-methylester (XLIII) übergeführt, der im Rohzustand der Schwefel-Dehydrierung unterworfen wurde. Der so erhaltene γ -[5.7-Dimethyl-naphthyl-(1)]-buttersäure-methylester (XLIV) wurde dann - ebenfalls im Rohzustand - zur γ -[5.7-Dimethyl-naphthyl-(1)]-buttersäure (XXXVII) verseift. Sie erwies sich in Schmelzpunkt (160 - 161°) und Spektrum identisch mit der nach dem ersten Weg dargestellten Säure XXXVII (siehe Abb. 27 und 28, S. 153 und 155).



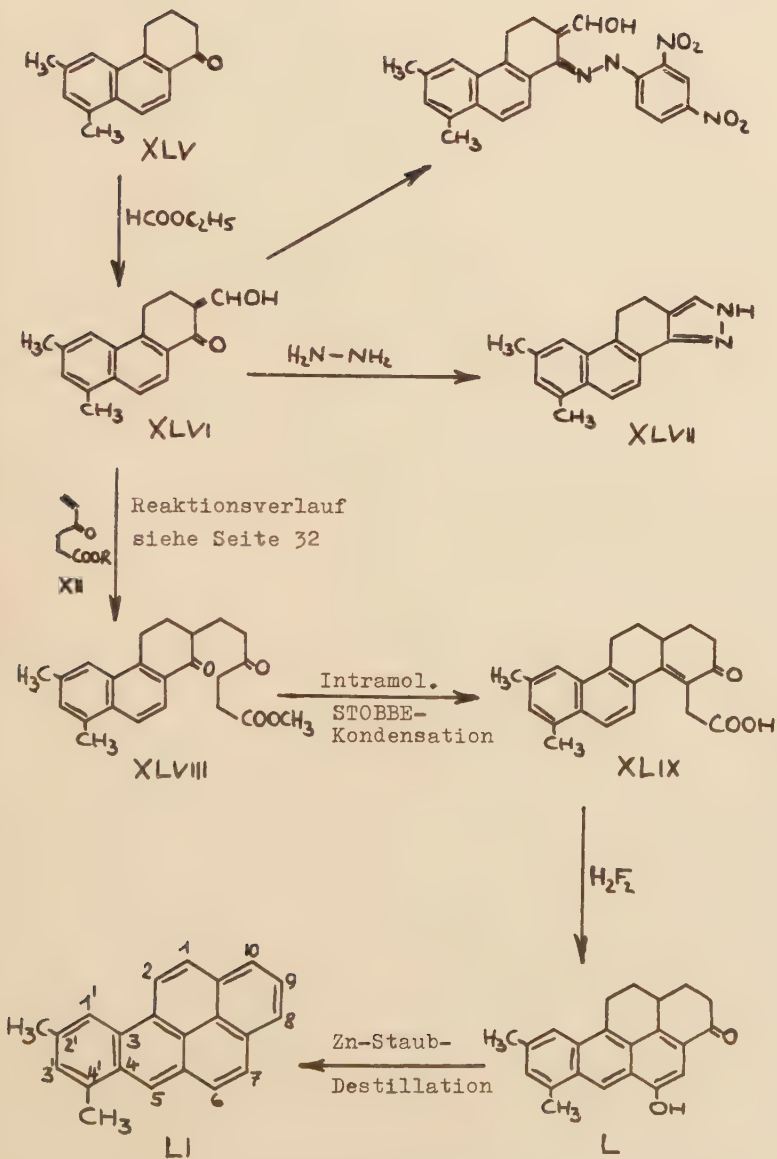
3) 2'.4'-Dimethyl-3.4-benzpyren (LI)

Zur Darstellung der Hydroxymethylenverbindung XLVI wurde der schon bei der Darstellung von IX und XXX angezeigte Weg beschritten. Im Gegensatz zu dort ist das Na-Salz von XLVI in Wasser fast unlöslich. Um das Reaktionsprodukt also vom etwa nicht umgesetzten Keton XLV zu befreien, wird der Niederschlag mehrmals mit Benzol gewaschen, das dann immer wieder vorsichtig dekantiert werden muß. Zuletzt wird mit Wasser versetzt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert; XLVI kann dann mit Benzol extrahiert werden. Oft konnte es in zwei verschiedenen Modifikationen erhalten werden, die enantiotrop waren: Eine fast farblose, bei 119,5 - 121,5° schmelzende Form lagerte sich durch Erhitzen über den Schmp. oder beim Aufbewahren an der Luft in eine ziemlich leuchtend hellgelbe, bei 92 - 93,5° schmelzende Form um. Die letztere Modifikation schien die stabilere zu sein. Das Vorliegen einer β -Dicarbonyl-Verbindung wurde bewiesen durch Kondensation mit Hydrazinhydrat zum 1.2-[1'.2'-Diaza-cyclopentadieno-(1.1':2.3')] - 6.8-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XLVII) vom Schmp. 253 - 254° und durch das IR-Spektrum (Abb. 35, S.163). Das Vorliegen einer Ketogruppe bewies das Entstehen eines dunkelroten 2.4-Dinitro-phenylhydrazons von XLVI, das keinen definierten Schmelzpunkt aufwies, jedoch augenblicklich schmolz, wenn es in einem auf 320° vorgeheizten Kupferblock gebracht wurde.

Die nun folgende MICHAEL-Addition des Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-ketons (XII) an XLVI verlief analog der Darstellung von XIII, hier - bei der Darstellung des 1-Keto-2-(3-keto-5-carbomethoxy-pentyl)-6.8-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthrens (XLVIII) - jedoch mit überraschend

hohen Ausbeuten. Während die Darstellung von XIII mit einer Maximalausbeute von 40% verlief, konnte hier eine Ausbeute von 85% d.Th. erreicht und auch reproduziert werden. Bei der Isolierung des Adduktes XLVIII mußte wieder auf das gleiche Verfahren zurückgegriffen werden, das bei der Isolierung von XIII gefunden wurde und sich bewährt hatte: Das schnelle Abfiltrieren der aus konz.ätherischer Lösung mittels Tiefkühlung (Aceton/Trockeneis) gefällten Substanz, die in reiner Form bei $92 - 92,5^{\circ}$ schmilzt.

Die intramolekulare STOBEE-Kondensation von XLVIII zur 2-Keto-8.10-dimethyl-2.3.4.4a.5.6-hexahydro-chrysen-essigsäure-(1) (XLIX) wurde analog der schon früher beschriebenen Darstellung von XV durchgeführt. Da XLVIII jedoch praktisch unlöslich in Methanol ist, wurde als Reaktionsmedium absol. Benzol gewählt. Während sich vom Natriumsalz der Säure XV ungefähr noch $1/3$ in Wasser löste, war das Natriumsalz von XLIX praktisch wasserunlöslich. Durch Erwärmen einer wässrigen Suspension des Salzes mit halbkonz. Salzsäure wurde die Säure XLIX langsam in Freiheit gesetzt. Durch fortwährendes Herauslösen der bereits entstandenen Säure mit Benzol wurde allmählich alles Salz in XLIX übergeführt. Die Gesamtausbeute betrug 96% d.Th. Der Ringschluß von XLIX mit wasserfreier Flußsäure zum 2'.4'-Dimethyl-6-hydroxy-8-keto-1.2.8.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzpyren (L) geschah analog der Darstellung des 1-Methyl-homologen XVI aus XV. Die Darstellung einer analysenreinen Probe war noch schwieriger als die Reinigung von XVI, da geringe Mengen anorganischen Materials scheinbar bei der Aufarbeitung des Ringschlusses eingeschlossen wurden. Außerdem sind sich XLIX und L in ihrem Verhalten zu Lösungsmitteln sehr ähnlich. Die reine Substanz schmilzt bei $347 - 348,5^{\circ}$.



Analog zur Darstellung von XVII wurde jetzt das eidottergelbe Ketophenol L durch Zinkstaubdestillation in das 2'.4'-Dimethyl-3.4-benzpyren (LI) übergeführt. Mit geringfügigen Reaktionsmodifizierungen konnte schließlich eine für eine Zinkstaubdestillation beträchtliche Ausbeute von 33,2% der Theorie (nach der chromatographischer Reinigung!) erzielt werden.

Wie bei der Darstellung des 1-Methyl-3.4-benzpyrens (XVII) erübrigte sich auch hier eine Dehydrierung des Zinkstaubdestillats, da im weiteren Verlaufe dieser Darstellung eines polycyclischen Kohlenwasserstoffs ein Ketophenol entstand, bei dem im Verlaufe der Zinkstaubdestillation der freiverdende Sauerstoff gerade genügte, um durch Oxydation von Wasserstoff zu Wasser das Molekül fast quantitativ zu aromatisieren⁸²⁾; in diesem Falle könnte die bei der Zinkstaubdestillation stattfindende Reaktion durch folgende Gleichung wiedergegeben werden:



Auch die Darstellung einer größeren Menge LI für den Tierversuch gelang nach obiger Methode ohne Schwierigkeiten.

Nach Isolierung des Kohproduktes der Zinkstaubdestillation wurde zuerst durch Saulenchromatographie und dann durch dreimaliges Umkristallisieren aus Ligroin gereinigt.

Der reine Kohlenwasserstoff kristallisierte in intensiv gelb gefärbten, dünnen, großen Rauten und schmilzt bei 212,5°.

Beim Lösen von LI in kalter, konz. Schwefelsäure zeigte sich Halochromie. Es entstand sofort eine intensiv blau-rote Farbe, die beim Stehenlassen nachdunkelte.

Das UV-Absorptionsspektrum (Abb. 18, S. 148) ist den Spektren von (3), XVII und LVII vergleichbar (siehe S. 147). Naturgemäß ist die Rotverschiebung größer als bei (3) und XVII und kleiner als bei LVII.

82) Für die Darstellung methylierter Pyrene nach diesem Verfahren durch S. SCHELER 60a) konnte dieses nicht bestätigt werden.

F. 1'.3'.4'-Trimethyl-3.4-benzpyren (LVII)

1) Einleitung

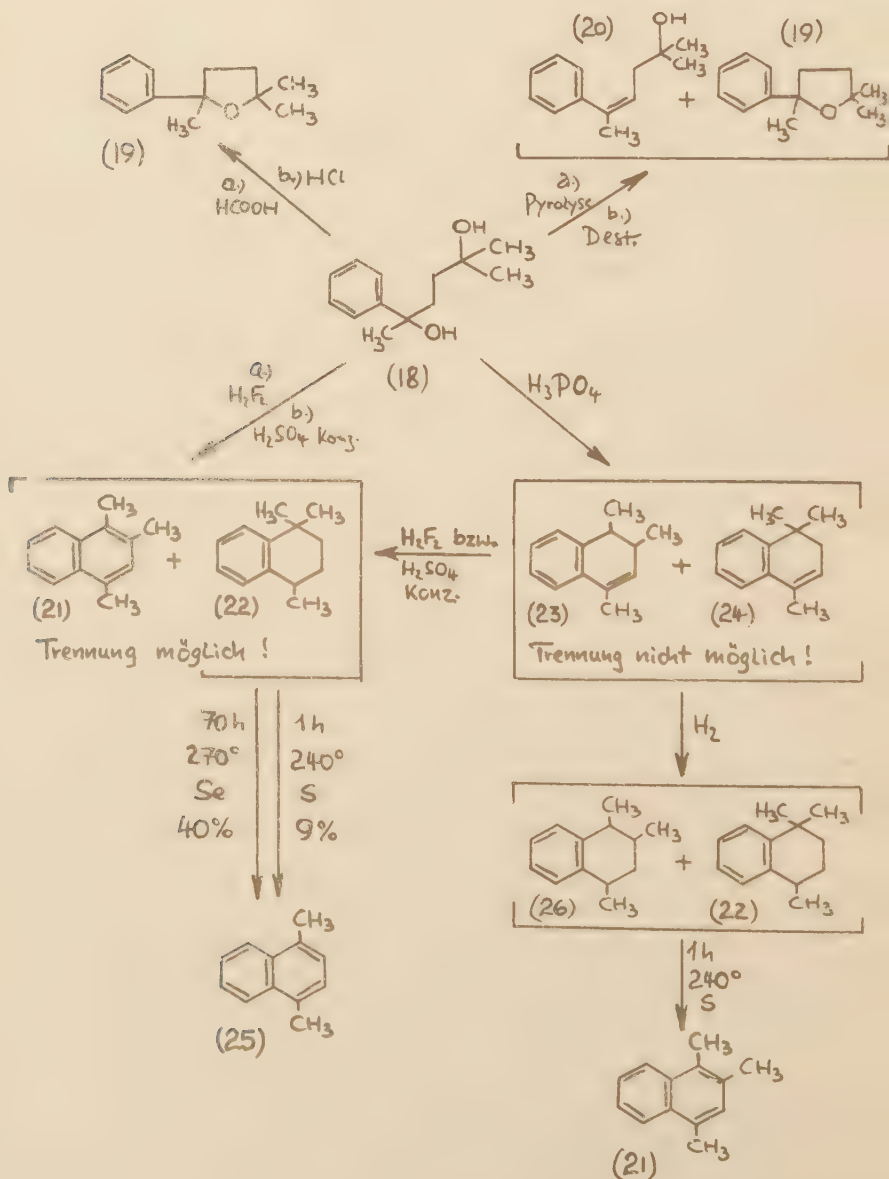
Nach der Darstellung eines Monomethyl-3.4-benzpyrens (XVII) und eines Dimethyl-3.4-benzpyrens (LI) soll hier über die Darstellung eines Trimethyl-3.4-benzpyrens (LVII) berichtet werden. Es ist bisher nur sehr wenig über Darstellungen von Trimethyl-3.4-benzpyrenen in der Literatur berichtet worden (siehe z.B. J.L.ADELFGANG u. G.H.DAUB⁸³⁾), über deren etwaige cancerogene Eigenschaften in der allgemein zugänglichen Literatur leider noch garnichts.

Das Schema zum Aufbau des in dieser Arbeit angestrebten 1'.3'.4'-Trimethyl-3.4-benzpyrens (LVII) basiert auf Ergebnissen, die M.C.KLOETZEL⁸⁴⁾ bei seinen Arbeiten über polymethylierte Naphthaline beschreibt. Die Übersicht auf Seite 58 möge den Sachverhalt erläutern. Das Diol (18) wird dem sauren Ringschluß unterworfen und reagiert bei Anwendung verschiedener Mittel auf zwei verschiedene Arten. Mit wasserfreier Flußsäure bzw. konz.Schwefelsäure tritt doppelte Wasserabspaltung unter gleichzeitiger Disproportionierung ein. Die Trennung der Komponenten (21) und (22) gelingt durch fraktionierte Destillation (demgegenüber gelang die Trennung des (21) und (22) entsprechenden Komponentengemisches LVIIa und LVIIb bei der Synthese von LVII nicht!). Die Dehydrierung des Tetralinderivates (22) führte in zwei verschiedenen Arbeitsweisen zum 1.4-Dimethyl-naphthalin (25). Beim Ringschluß von (18) mit H_3PO_4 trat keine Disproportionierung ein. Dafür konnte das Gemisch (23) + (24) auch nicht getrennt werden und wurde zum neuen Gemisch (26) + (22) hydriert. Die Dehydrierung dieses Gemisches ergab das (dem angestrebten Trimethyl-3.4-benzpyren LVII entsprechende) 1.2.4-Trimethyl-naphthalin. Bei Dehydratisierungsversuchen durch Säure oder Hitzeeinwirkung entstand vornehmlich ein Tetrahydrofuran-Derivat (19).

83) J.Amer.chem.Soc. 80, 1405 (1958)

84) J.Amer.chem.Soc. 62, 3405 (1940)

Dehydratisierung und Cyclisierung des 2-Methyl-5-phenyl-hexan-diols-(2.5) (18) nach M.C. KLOETZEL⁸⁴⁾



2) Synthese, ausgehend von der β -[Pyrenoyl-(3)]-propionsäure (LII)

Aus der schon bekannten β -[Pyrenoyl-(3)]-propionsäure (LII)⁸⁵⁾ wurde der schon bekannte β -[Pyrenoyl-(3)]-propionsäuremethylester (LIII)^{85c)} dargestellt, indem anstelle des Einleitens von gasförmigem Chlorwasserstoff^{85c)} wenig konz. Schwefelsäure zugegeben wurde. Dann wurde LIII mit Methylmagnesiumjodid in absol. Tetrahydrofuran umgesetzt. Dabei entstand das [dem KLOETZEL'schen Diol (18) entsprechende] 2-Methyl-5-[pyrenyl-(3)]-hexan-diol-(2,5) (LIV), das nach chromatographischer Reinigung in 50-proz. Ausbeute in farblosen Kristallen vom Schmp. 123° erhalten wurde.

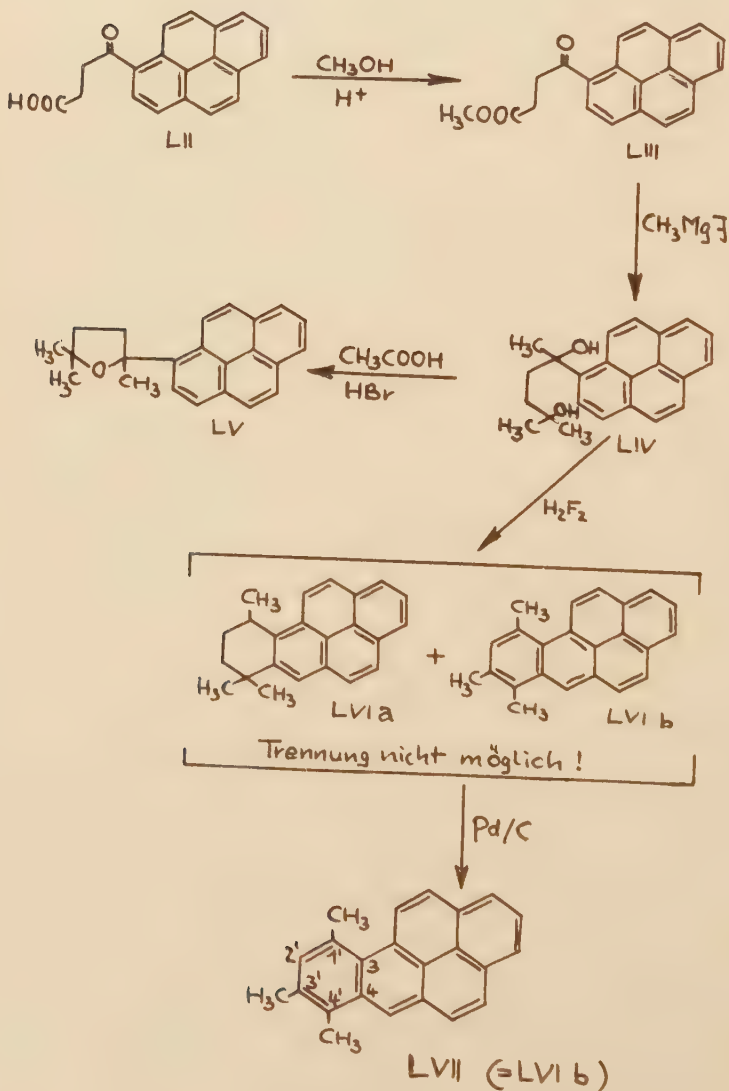
Jetzt wurde versucht, LIV zum 1'.4'.4'-Trimethyl-3'.4'-dihydro-3.4-benzpyren (entsprechend (24), siehe S.58) zu cyclisieren, und zwar nach einem Verfahren von L.GOLBERG und R.ROBINSON⁸⁶⁾, die 4.5-Diphenyl-2.7-dimethyl-octandiol-(2.7) unter Einwirkung eines Gemisches aus Eisessig und Jodwasserstoffsäure bzw. Bromwasserstoffsäure bei 90° zum 5.5.11.11-Tetramethyl-5.6.6a.11.12.12a-hexahydro-chrysen cyclisierten. Dieses mißlang jedoch, da bei LIV die Ausbildung der dem Pyrenkern am nächsten liegenden Doppelbindung durch Wasserabspaltung begünstigt zu sein scheint. Ein dem KLOETZEL'schen 2-Methyl-5-phenyl-hexen-4-ol-(2) (20) analoger Stoff bildet sich aber nicht aus, es entsteht der (der Verbdg. (19) entsprechende) cyclische Äther: 2.2.5-Trimethyl-5-[pyrenyl-(3)]-tetrahydrofuran (LV) in relativ guter Ausbeute. Der chromatographisch vorgereinigte Stoff läßt sich - wenn auch schwer - aus Methanol umkristallisieren und schmilzt bei 79 - 81°. Sein IR-Spektrum (Abb. 36, S.163) läßt Rückschlüsse auf seine Struktur zu.

Der Ringschluß des Diols LIV zum pentacyclischen Kohlenwasserstoff wurde mit wasserfreier Flußsäure durchgeführt. Dabei entstand das nicht zu trennende Gemisch LVI, bestehend aus dem 1'.4'.4'-Trimethyl-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-3.4-benzpyren LVIIa und dem 1'.3'.4'-Trimethyl-3.4-benzpyren LVIIb. Beim Waschen

85) a) J.W.COOK u. C.L.HEWETT, J.chem.Soc. [London] 1933, 398
b) A.WINTERSTEIN, H.VETTER u. K.SCHÖN, Ber.dtsch.chem.Ges. 68, 1079 (1935)
c) W.E.BACHMANN, M.CARMACK u. S.R.SAFIR, J.Amer.chem.Soc. 63, 1682 (1941)

86) J.chem.Soc. [London] 1941, 575

Darstellung, Dehydratisierung und Ringschluß des
2-Methyl-5-[pyrenyl-(3)]-hexan-diols-(2.5) (LIV)



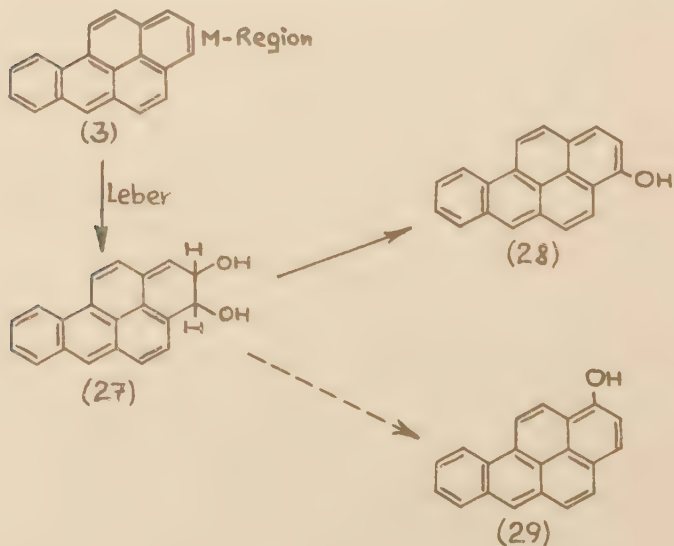
und Umkristallisieren einer Probe LVI aus Äthanol/Benzol und Benzol schien LVIIa allmählich in Lösung zu gehen und LVIIb schien sich anzureichern. Die Analysenwerte schließlich ließen unzweifelhaft auf ein Vorliegen von LVIIb schließen. Rückwirkend konnte ja auch daraus geschlossen werden, daß LVIIa vorgelegen haben mußte (als Folge einer Disproportionierung). Wurde nun das rohe Gemisch LVI einer einstündigen Dehydrierung mit 10-proz. Palladium/Kohle bei etwa 320° unterworfen und im Anschluß daran chromatographisch und durch Sublimation und Umkristallisieren gereinigt, so entstand LVII (=LVIIb) in Form leuchtend gelber, bei 199° schmelzender Prismen, deren alkoholische Lösung kräftig blau fluoreszierte.

Einen weiteren Beweis für das Vorliegen eines trimethylierten 3.4-Benzpyrens lieferte das UV-Spektrum. Es ist den UV-Spektren von (3), XVII und LI vergleichbar. (Siehe Abb. 20, dazu S.147 und 149). Aus der Identität des UV-Spektrums von LVII und des UV-Spektrums des gereinigten Gemisches LVI wird auf die Identität von LVII und LVIIb geschlossen (siehe Abb. 19 und 20, S.147 und 149).

G. Versuche zur Synthese eines 3.4-Benzpyren-diphenols:
1-Methyl-6.8-dihydroxy-3.4-benzpyren (XVIa) bzw.
6.8-Dihydroxy-3.4-benzpyren (LXIII)

1) Der Stoffwechsel polycyclischer Kohlenwasserstoffe;
die cancerogene Wirksamkeit hydroxylierter Aromaten

Innerhalb der letzten 10 Jahre wurden umfangreiche Forschungen über die Wechselbeziehungen zwischen cancerogener Noxe und reagierendem System in vivo angestellt, vor allem, um auch über das chemische Schicksal der cancerogenen Substanzen während ihres Verweilens im Organismus etwas aussagen zu können. Das Ergebnis der bisherigen Arbeiten kann kurz wie folgt skizziert werden: Die biochemischen Entgiftungsreaktionen sind für alle Tierarten prinzipiell gleich. Die Entgiftung der aromatischen Moleküle geschieht vor allem durch eine Hydroxylierung, der eine Perhydroxylierung voranzugehen scheint. Im Falle des Benzpyrens (3) läßt es sich wie folgt veranschaulichen:



Nach Injektion einer 3.4-Benzpyrenlösung werden im tierischen Organismus, und zwar in der Galle, Mono- und Di-Ester von (27) gefunden⁸⁷⁾, die dann in den Darm ausgeschieden und dort zu (28) abgebaut werden⁸⁸⁾. Beim Kaninchen wird auch (29) gefunden⁸⁹⁾. Die Hydroxylierung selbst scheint in der Leber vor sich zu gehen, die eines der wenigen Organe ist, die sich durch polycyclische Kohlenwasserstoffe nicht cancerisieren lassen¹⁹⁾. Diese Abbaureaktion in der Leber macht keinen Unterschied zwischen cancerogenen und nicht cancerogenen Substanzen⁹⁰⁾.

Diejenige Region auf der Peripherie des Moleküls, an der die Abbaureaktion, d.h. die Hydroxylierung bevorzugt einsetzt, ist von A.PULMAN und B.PULLMAN²⁰⁾ als "M-Region" (von "Metabolic perhydroxylation") bezeichnet worden (siehe auch Abb. 3, S.14).

Außerordentlich bemerkenswert ist nun aber die Tatsache, daß es hydroxylierte Aromaten gibt, die noch cancerogen wirksam sind (siehe Abb.5, S.17). Daß sich die Wirksamkeit dieser Phenole durch Überführung in ihre Methyläther steigern läßt, ist einzusehen. Auf der einen Seite werden sie ihres allzu polaren Charakters entkleidet (siehe dazu N.P.BUU-HOI²⁵⁾ und auch H.DRUCKREY²⁴⁾); auf der anderen Seite spielen Methyläther von Phenolen eine eminente Rolle bei biologisch aktiven Substanzen⁹¹⁾. Das 8-Methoxy- 3.4-benzpyren (als Derivat des häufigsten Metaboliten vom

87) F.WEIGERT u. J.MOTTRAM, Cancer Res. 6 (1946) 97, 109

88) I.BERENBLUM u. R.SCHOENTAL, Cancer Res. 3 (1943) 145
Biochem.J. 36 (1942) 86

89) I.BERENBLUM, R.SCHOENTAL, E.R.HOLIDAY u. E.M.HOPE,
Cancer Res. 6 (1946), 699

90) F.DICKENS u. H.WEIL-MALHERB[E], 22nd Report of Brit.
Empire Cancer Campaign 1945, 53

91) W.A.SEXTON: "Chemische Konstitution und biologische
Wirkung", Verlag Chemie, Weinheim 1958

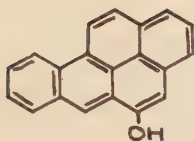
3.4-Benzpyren selbst!) ist das wirksamste Cancerogen für Mäuse und Ratten (Haut und Unterhautgewebe) überhaupt⁹²⁾.

Von allen bisher dargestellten 3.4-Benzpyren-phenolen sind nur zwei cancerogen wirksam: das 6-Hydroxy-3.4-benzpyren (30) und das 8-Hydroxy-3.4-benzpyren (28)⁹³⁾ (siehe auch Abb. 5, S.17). Eine Kombination dieser beiden darzustellen, wurde innerhalb dieser Arbeit versucht; leider gelang es nicht, das 6.8-Dihydroxy-3.4-benzpyren (LXIII), bzw. sein 1-Methyl-homologes XVIa zu erhalten. Ein 3.4-Benzpyren-diphenol ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Das in dieser Arbeit angestrebte Diphenol LXIII (bzw. XVIa) müßte das einzige cancerogene seiner Art sein.

Der Vollständigkeit halber sei vermerkt, daß A.H.CONNEY u. Mitarbb.⁹⁴⁾ einmal ein 5.8-Dihydroxy-3.4-benzpyren in geringer Menge erhielten, das sie jedoch sofort, ohne es isoliert zu haben, in den schon bekannten 5.8-Dimethyläther überführten. Die Darstellung geschah, indem sie 20 Tage alten, männlichen, entwöhnten Ratten 3.4-Benzpyren intraperitoneal injizierten und dadurch in der Leber die Synthese eines Abbau-Enzymsystems aktivierten, das sie Benzpyren-Hydroxylase nannten. Nach 24 Stunden wurden die Ratten getötet. Dann ließ man je 20 mg homogenisierter Rattenleber auf 1 mg 3.4-Benzpyren 12 Min. einwirken. Neben den beiden Hauptprodukten (28) und (29) wurde auch sehr wenig 5.8-Dihydroxy-3.4-benzpyren und außerdem noch 3.4-Benzpyren-5.8-chinon und -5.10-chinon gefunden.

92) J.W.COOK u. R.SCHOENTAL, Brit.J.Cancer 6, 400 (1952)

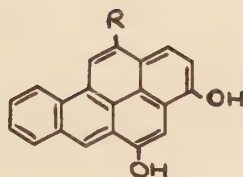
93) A.H.CONNEY, E.C.MILLER und J.A.MILLER, J.Biol.Chem. 228, 753 (1957)



(30)



(28)



LXIII : R = H

XVIa : R = CH₃

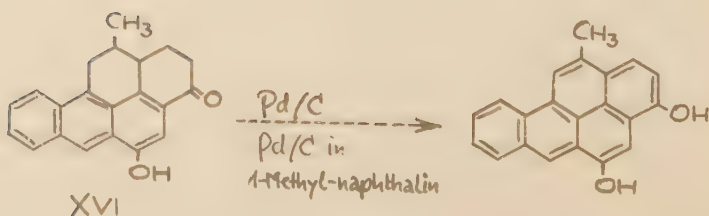
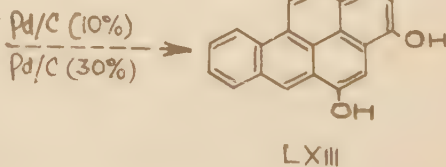
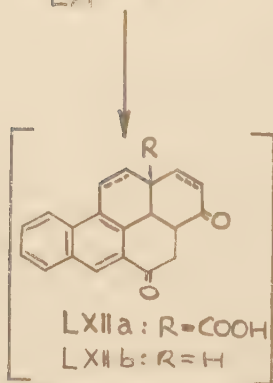
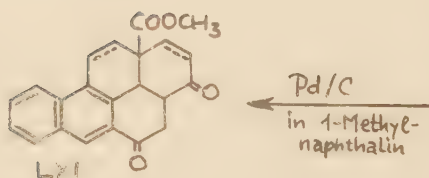
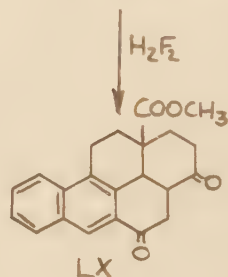
Nach einer Angabe von R.SCHOENTAL⁹⁴⁾ ist (30) noch stärker cancerogen wirksam als der Metabolit (28).

2) Versuche zur Darstellung von XVIa und LXIII

a) XVIa aus 1-Methyl-6-hydroxy-8-keto-1.2.8.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzpyren (XVI)

Bei der Darstellung des 1-Methyl-3.4-benzpyrens wurde als letztes Zwischenprodukt das 1-Methyl-6-hydroxy-8-keto-1.2.8.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzpyren (XVI) erhalten. Da es die beiden Sauerstofffunktionen am Ring an genau der gleichen Stelle hat, wie sie für eine Darstellung des physiologisch interessantesten aller 3.4-Benzpyren-diphenole notwendig sind, wurde versucht, XVIa aus XVI darzustellen (siehe Übersicht, S. 36).

94) R.SCHOENTAL, Nature 1958, 719



Zuerst wurde versucht, in einer Lösungsmittelphase zu dehydrieren. J.W.COOK, R.S.LUDWICZAK und R.SCHOENTAL⁹⁵⁾ hatten 8-Keto-1.2.2a.5.8.9.10.10a-octahydro-3.4-benzpyren durch Erhitzen mit Pd/C in siedendem 1-Methyl-naphthalin in fast quantitativer Ausbeute in das 8-Hydroxy-3.4-benzpyren (28) übergeführt. Alle Versuche, in denen diese Reaktion auf die Umsetzung XVI $\rightarrow$ XVIa übertragen wurde, schlugen fehl. Außerdem wurde die Dehydrierung auch noch ohne Lösungsmittel durchgeführt. Nachdem eine Mischung aus 200 mg XVI und 30 mg 10-proz. Pd/C 1/2 Stde. auf 320° erhitzt wurde, wurde aufgearbeitet, aus Nitrobenzol umkristallisiert und in Nitrobenzol an Al₂O₃ chromatographiert. Durch Eluierung mit Nitrobenzol/Methanol (97:3) konnte Trennung erzielt werden. Bei den Analysenwerten lagen jedoch die O-Werte zu niedrig.

Es wird vermutet, daß die ursprüngliche OH-Gruppe an C₆ während der Dehydrierung zum Teil abgespalten wurde und daß so ein uneinheitliches Reaktionsprodukt entstand. E.BUCHTA und W.KRÜGER⁹⁶⁾ z.B. beschreiben die Dehydrierung des 2.8-Dihydroxy-5.6.6a.11.12.12a-hexahydro-chrysens. Schon bei 1/2stdg. Erhitzen mit Pd/C auf 300-320° werden dort beide Phenolgruppen fast quantitativ abgespalten, sodaß der Kohlenwasserstoff entsteht.

Auf Grund dieses Ergebnisses wurde ein neuer Weg gewählt. Es wurde versucht, ein pentacyclisches Diketon zu dehydrieren in dem noch keine Phenolgruppierung vorhanden ist.

b) IXIII aus 6.8-Diketo-10a-carbomethoxy-1.2.6.7.7a.7b.8.9.10.10a-decahydro-3.4-benzpyren (IX)

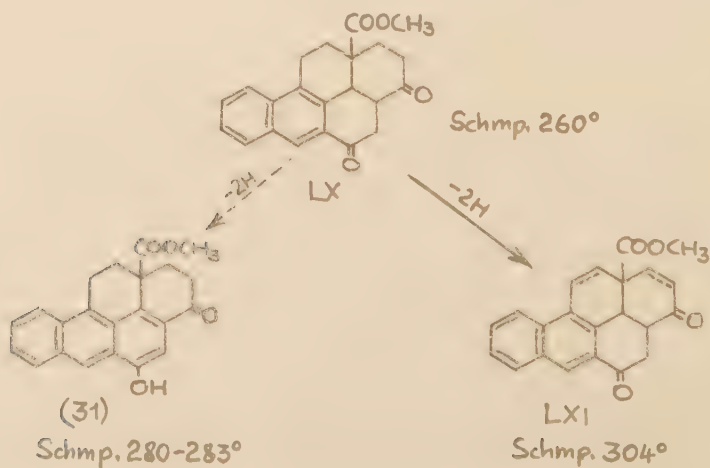
Aus dem gut zugänglichen 1-Keto-2-carbomethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren⁹⁷⁾ wurde nach E.BUCHTA und W.BAYER⁵¹⁾ 2-Keto-4a-carbomethoxy-2.3.4.4a.5.6-hexahydro-chrysen-essigsäure-(1) (LVIII) dargestellt. Dann wurde mit WOODWARD-

95) J.chem.Soc. [London] 1950, 1112

96) Dissertat. W.KRÜGER, Univ.Erlangen 1961 (Privatmitteilung)

97) W.E.BACHMANN u. A.L.WILDS, J.Amer.chem.Soc. 62, 2084 (1940)

Katalysator (PdO/SrCO_3)⁹⁸⁾ die 1.4b-Doppelbindung in der Schüttelente bei Normaldruck hydriert (LVIII in abs. Äthanol gelöst). Die entstandene 2-Keto-4a-carbomethoxy-1.2.3.4.4a.4b.5.6-octahydro-chrysen-essigsäure-(1) (LIX) wurde dann, wie schon bei der Darstellung von XVII und LI beschrieben, mit wasserfreier Flußsäure bei Raumtemperatur zum 6.8-Diketo-10a-carbomethoxy-1.2.6.7.7a.7b.8.9.10.10a-decahydro-3.4-benzpyren (IX) cyclisiert. Dieses pentacyclische Diketon wurde jetzt der Dehydrierung unterworfen. Wie schon beim Versuch der Darstellung von XV angegeben, wurde wieder 10-proz. Pd/C in 1-Methyl-2-pyrolidinon (1:3) inkristallisieren. In reiner Form hatten die gelblichweißen, tafelförmig geformten Kristalle einen Schmelzpunkt von 304° . Sie lösten sich in warmer verd. Natronlauge mit tiefer Gelbfärbung. Auf Grund der Analysenwerte mußte es sich bei LX um das um zwei Wasserstoffatomeärmere Ausgangsprodukt LX handeln. Da die von E. BUCHTA und W. FAYER⁹¹⁾ erhaltene Verbindung (31) einen Schmp. von $280-283^\circ$ besitzt, kann sich also bei LXI eine neue Doppelbindung nur zwischen 1.2 bzw. 9.10 ausgebildet haben.



98) R.B. WOODWARD, F. SONDHEIMER, D. TAUB, K. REUSLER u. W.M. Mc LAMORE, J. Amer. chem. Soc. 74, 4223, 4238 (1952)

LXI wurde jetzt mit methyllalkoholischer KOH verseift zur Säure LXIIa; diese wurde im Rohzustand zu LXIIb decarboxyliert und der Dehydrierung mit 1/3 Gewichtsprozent 30-proz. Pd/C unterworfen. Auch jetzt konnte nach der Aufarbeitung das Diphenol LXIII im reinen Zustand nicht gefaßt werden.

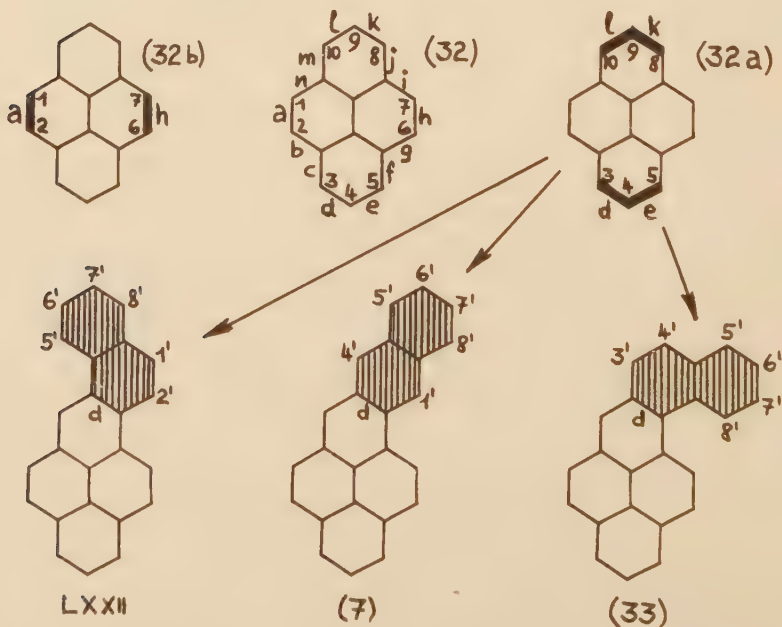
In Form des 4'.8'-Dihydroxy-1.2.5.6-dibenzanthracens konnten J.CASON und L.F.FIESER⁹⁹⁾ bei ihren Arbeiten über synthetische Metaboliten von cancerogenen Kohlenwasserstoffen ein pentacyclisches Diphenol fassen, allerdings nicht durch Dehydrierung, sondern durch KOH-Schmelze des Zinksalzes der 4'.8'-disulfonsauren vollaromatischen Verbindung. Nach ihren Angaben gewannen sie nur bei einer einzigen Sublimation im Hochvakuum $[2-3 \cdot 10^{-4} \text{ mm(!)}]$ ein analysenreines Produkt. Die Substanz schmolz bei 415-418°, wurde dann wieder fest und bis 460° nicht wieder flüssig.

99) J.Amer.chem.Soc. 62, 2681 (1940)

H. Synthese des Naphtho-[3'.4':3.4]-pyrens (LXXII)

1) Allgemeine Aussagen über Darstellung und cancerogene Wirksamkeit der Naphtho-pyrene; Diskussion der Nomenklatur

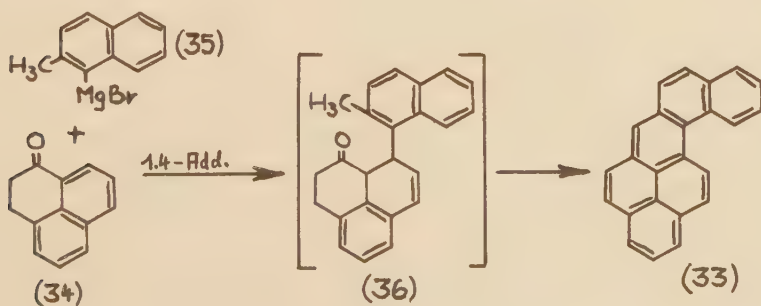
Außer den fünf isomeren Dibenzpyrenen, die alle auf ihre carcinogenen Eigenschaften untersucht worden sind²⁰⁾²⁵⁾, und von denen das 1.2:3.4-Dibenzpyren, das 3.4:8.9-Dibenzpyren und das 3.4:9.10-Dibenzpyren¹⁰⁰⁾ stark wirksam sind²⁰⁾²⁵⁾, bilden die sechs möglichen Naphtho-pyrene die nächst höheren Homologen des Benzpyrens. Die Beschäftigung mit ihnen verdient deshalb großes Interesse, weil sie das Problem der Relation zwischen cancerogener Wirksamkeit und Molekülgröße bzw. Molekülform erhellt (siehe auch Abschnitt B,2). Folgende Übersicht veranschaulicht die verschiedenen Möglichkeiten der Anellierung:



100) Aufgrund von Versuchen von A.LACASSAGNE, F.ZAJDELA, N.P. BUU-HOI und H.CHALVET [Compt.rend.Acad.Sc.Paris 244, 273 (1957)] ist das 3.4:9.10-Dibenzpyren die aktivste sarkom-erzeugende Substanz, die man bis heute kennt.

Die (nach den Regeln der CHEMICAL ABSTRACTS mit kleinen Buchstaben in der Reihenfolge der gewöhnlichen Stellungsnummerierung bezeichnete)¹⁰¹⁾ Peripherie des Pyrens (siehe Abb.32) weist sechs Regionen (a,d,e,h,k,l) auf, an denen eine ortho-Anellierung erfolgen kann. Davon sind die Regionen d,e,k und l gleichwertig. Eine Anellierung an ihnen führt stets zu 3.4-Benz- bzw. Naphtho-pyrenen (siehe Abb.32a). Desgleichen führt eine Anellierung an den (unter sich gleichen) Regionen a und h zu 1.2-Benz- bzw. Naphtho-pyrenen. Da nur die von ersteren, von Abb. 32a ableitbaren Derivate cancerogen wirksam sind, sollen auch sie nur behandelt werden.

Als erstes der drei möglichen Naphtho-3.4-pyrene (7), (33) und LXXII wurde das Naphtho-[2'.3':3.4]-pyren (7) dargestellt, weil dessen Synthese durch Einwirkung von Phthalsäureanhydrid und $AlCl_3$ auf Pyren leicht vonstatten geht¹⁰²⁾. Der Aufbau des Naphtho-[1'.2':3.4]-pyrens (33) wurde 1952 von B.A.ARBUSOW und N.P.GRETSCHKIN¹⁰³⁾ beschrieben. Die Autoren erhielten (33) durch Umsetzung von (34) mit (35) zu einem harzigen Kondensationsprodukt (36), das sie - ohne es isolieren zu können - durch Pyrolyse bei 400° in geringer Ausbeute in (33) überführen konnten.



101) Der Ausgangspunkt der Zahlen-Bezifferung des Pyrens ist inzwischen geändert worden. Siehe Abb. 32c, S.73

102) Zusammenstellg. der versch.Synthesewege siehe bei: E.CIAR: "Aromatische Kohlenwasserstoffe", Springer-Verlag Berlin 1952; S.351 f.

103) Žurnal obšč. Chim. 22, 1692 (1952)

In der vorliegenden Arbeit wird nun über eine einfache Synthese des letzten der drei möglichen Naphtho-3.4-pyrene, des Naphtho-[3'.4':3.4]-pyrens (LXXII), berichtet.

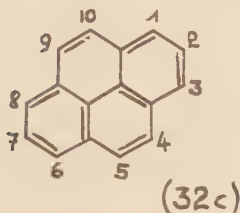
Die physiologische Wirksamkeit der drei Naphtho-3.4-pyrene ist mit den von französischen Forschern⁴²⁾ eingeführten - auf O.SCHMIDT³⁴⁻³⁸⁾ aufbauenden - Begriffen (siehe Abb.3, S.14) gut beschreibbar. Das Naphtho-[2'.3':3.4]-pyren (7) ist nicht cancerogen²⁸⁾, weil es eine zu aktive L-Region (1'.4'; siehe Abb.(7),S.70) besitzt. Ihr "complex index" (siehe S.16), der einen numerischen Wert von $\geq 5.66\beta$ haben sollte, beträgt nur 5.30β . Der (für eine cancerogene Wirkung notwendige) numerische Wert von höchstens 3.31β für eine K-Region wird nicht überschritten: 3.14β ²⁰⁾. [Diese angegebenen Grenzwerte charakterisieren den Kohlenwasserstoff mit schwächster cancerogener Wirkung, das 1.2:7.8-Dibenzanthracen; sie sind ausgedrückt durch das gewöhnliche Resonanz-Integral β (≈ 20 kcal/Mol)]. Für die beiden Naphtho-3.4-pyrene ohne Naphthacen-Struktur (33) und LXXII ist bereits 1955 von A.PULLMAN und B.PULLMAN²⁰⁾ eine cancerogene Wirksamkeit vorausgesagt worden, da sie

1. keine reaktionsfreudige L-Region besitzen, die, wie im Falle von (7), mit Maleinsäure-anhydrid reagieren kann²⁸⁾, und
2. eine K-Region besitzen, deren complex index-Werte von 3.25β [für (33)] und 3.24β [für LXXII] so liegen, daß sie mit dem des 3.4-Benzpyrens (3) von 3.23β vergleichbar sind²⁰⁾.

Noch ausstehende tierexperimentelle Untersuchungen werden die Richtigkeit dieser Voraussagen erweisen müssen.

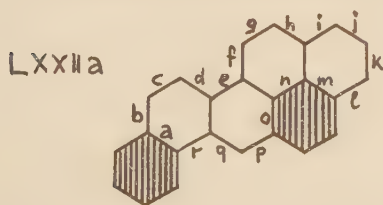
Da die Nomenklatur der polycyclischen Kohlenwasserstoffe vor einigen Jahren neu festgelegt wurde und einem jetzt gültigen, internationalen Brauch gemäß in den "RING INDEX" und in die JUPAC Rules von 1957 aufgenommen wurde, soll hier noch kurz auf die offizielle Bezifferung des dargestellten Naphtho-[3'.4':3.4]-pyrens (LXXII) eingegangen werden.

Die Zahlen-Bezifferungsweise des Pyrens (32) hat sich geändert und demgemäß auch die der Naphtho-pyrene. Ausgehend von der neuen Bezeichnung (Abb.32c) ergeben sich dann folgende Namen:



- (7) Naphtho-[2'.3':1.2]-pyren
 (33) Naphtho-[1'.2':1.2]-pyren
 LXXII Naphtho-[2'.2':1.2]-pyren

In die Register der CHEMICAL ABSTRACTS sind hingegen die offiziellen Namen aufgenommen, die durch Buchstabenbezeichnung der Ringperipherie gebildet werden. Als Namensgrundlage wird hier der Trivialname größter Ringzahl gewählt, der in der Liste am tiefsten steht. Das wäre für die Verbindungen (33) und LXXII das Chrysen und für (7) das Naphthacen. In dieser Form sind die bereits bekannten beiden Naphtho-pyrene (7) und (33) in den RING INDEX (als Nr. 7020 und 7027) aufgenommen. Für das innerhalb der vorliegenden Arbeit dargestellte Naphtho-pyren LXXII müßte also gemäß LXXIIa folgende offizielle international gültige Bezeichnungsweise angegeben werden:



Dibenzo [a,mno] chrysen

Aus Gründen der vereinfachenden Koordinierung der Namen aller in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen ist jedoch der von der Pyrenbezifferung (32) abgeleitete ältere Name beibehalten worden.

2) Eine einfache Synthese von LXXII

Als Ausgangssubstanz zur Darstellung von LXXII diene das schon von J.W.COOK und C.L.HEWETT⁸⁵⁾ dargestellte 4'-Keto-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-benzpyren (LXIV). Die Reduktion der

-3.4

β -[Pyrenoyl-(3)]-propionsäure zur γ -[Pyrenyl-(3)]-buttersäure (als Vorstufen zur Darstellung von LXIV) geschah nach einer von G. LOCK¹⁰⁴⁾ vereinfachten WOLFF-KISHNER-Reaktion, die zuerst E. BUCHTA und P. VINCKE¹⁰⁵⁾ auf diesen Fall anwendeten.

In Form einer Oxalesterkondensation wurde LXIV mit Oxalsäure-diäthylester (LXV) zum 3'-Glyoxylsäureäthylester-4'-keto-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-3.4-benzpyren (LXVI) umgesetzt, das in guter Ausbeute als intensiv eidottergelb gefärbte Substanz anfiel. Durch zweistündiges Erhitzen mit Weichglaspulver wurde LXVI decarboxyliert. Das auf diese Weise entstehende 3'-Carbäthoxy-4'-keto-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-3.4-benzpyren (LXVII) war von grünlichgelber Farbe und schmolz rein bei 135°. In einer MICHAEL-Addition wurde dann an LXVII Methylvinylketon (LXVIII) angelagert. Diese Reaktion verlief unter Basen-Katalyse analog der auf S.32 beschriebenen von IX zu XIII. Als Reaktionsprodukt entstand 3'-Carbäthoxy-3'-[3-keto-butyl]-4'-keto-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-3.4-benzpyren (LXIX) in 75-proz. Ausbeute als gelbe, bei 197 - 198,5° schmelzende Substanz. Durch alkalischen Ringschluß entstand daraus in nahezu quantitativer Ausbeute [6'-Keto-1'.2'.6'.7'.8'.8a'-hexahydro-naphtho]-[3'.4':3.4]-pyren (LXX). Dabei wurde LXIX - gelöst in heißem Dioxan - in eine heiße wässrige verd. KOH-Lösung gegeben. Nach dem Umkristallisieren aus n-Butanol schmolz das in gelben Kristallen erhaltene LXX bei 237 - 239°. Das hexacyclische Ringketon wurde in absol. Tetrahydrofuran mit LiAlH₄ zum [6'-Hydroxy-1'.2'.6'.7'.8'.8a'-hexahydro-naphtho]-[3'.4':3.4]-pyren (LXXI) reduziert und im Rohzustand der Dehydrierung unterworfen. Durch 1 1/2-stdg. Erhitzen auf 320° eines Gemisches von LXXI und 10 bis 15 Gew. Prozente 10-proz. Pd/C unter fortwährendem Überleiten von Stickstoff entstand das Naphtho-[3'.4':3.4]-pyren (LXXII) in 47-proz. Ausbeute (nach der chromatographischen Reinigung und bezogen auf das Keton LXX)

104) Österr.Chemiker-Ztg. 51, 78 (1950)

105) Diplomarbeit P.VINCKE, Univ.Erlangen 1961

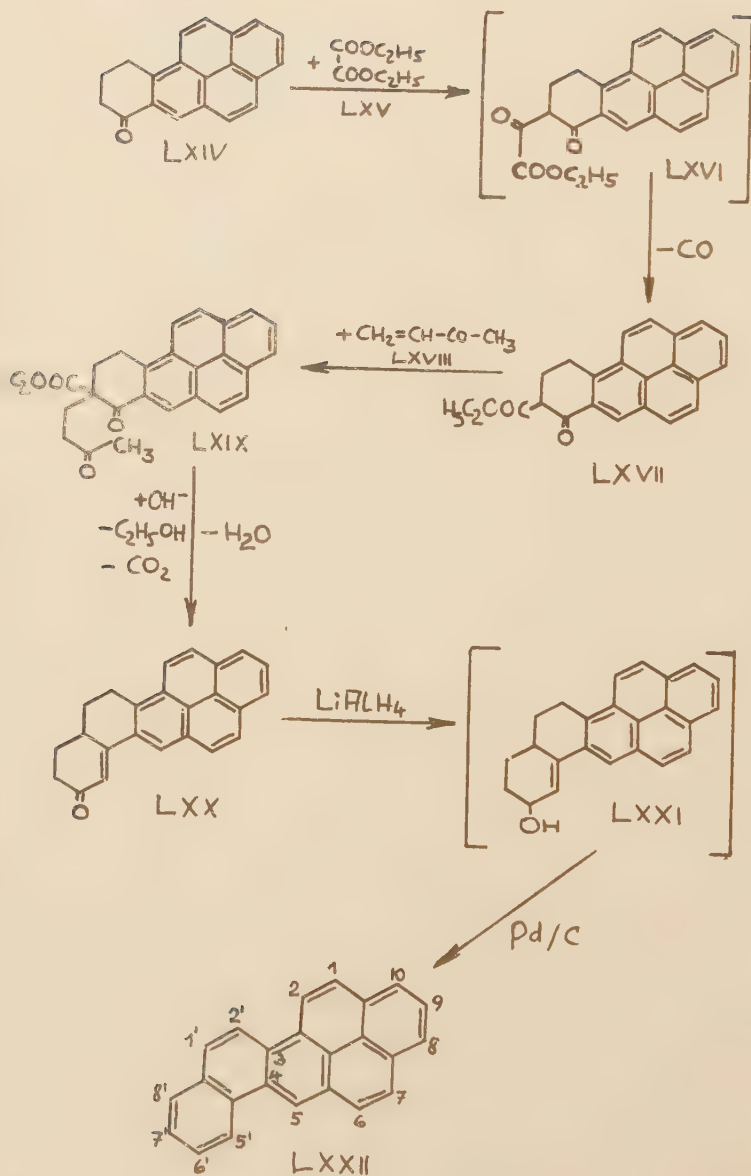
Orange-gelbe, dünne Rauten aus Xylol vom Schmp. 278° .

Sein UV-Spektrum ist mit den UV-Spektren von Naphtho-[2'.3':3.4]-pyren (7) und Peropyren¹⁰⁶⁾ vergleichbar (siehe auch Abb.23, S.151 und 152).

Überraschenderweise zeigte LXXII mit kalter, konz. Schwefelsäure keine Halochromie. Es ist auch in heißer, konz. Schwefelsäure unlöslich. Beim Erhitzen zeigt sich eine sehr schwache Violettfärbung, die aber schon bald in ein uncharakteristisches Grau übergeht.

Da auf Grund der hohen π -Elektronendichte und der dadurch bedingten Protonenaffinität auch LXXII als höherer aromatischer Kohlenwasserstoff basische Eigenschaften haben und sich wie ein Kation verhalten sollte (H.DRUCKREY stellte dieses als wesentliches Kriterium für eine cancerogene Wirksamkeit heraus²⁴⁾), wird angenommen, daß das Ausbleiben der Halochromie in der Unlöslichkeit des Naphtho-[3'.4':3.4]-pyrens in konz. H_2SO_4 zu suchen ist.

106) E.CLAR: "Aromatische Kohlenwasserstoffe" Springer 1952; S.362; siehe auch: E.BUCHTA u. P.VINCKE¹⁰⁵⁾



I. Die experimentelle chemische Cancerogenese

1) Die Voraussetzungen zur Applikation einer cancerogenen Verbindung

Wenn am Anfang dieses letzten Kapitels, das sich mit der experimentellen Tumorerzeugung beschäftigt, ganz kurz eingegangen wird auf die Voraussetzungen dieser Experimente und besonders auch ihrer Auswertungen, dann nur deshalb, weil mit der Beachtung oder Nichtbeachtung dieser Voraussetzungen der Wert aller Tierversuche überhaupt steht oder fällt. Es offenbart sich hier vielleicht die deutlichste Grenze, die aller experimentellen Arbeit gesetzt ist, mit Hilfe derer man Aufschlüsse über den Krebs und seine Entstehung zu bekommen hofft.

Wenn nun nicht alle diejenigen Präparate dieser Arbeit, von denen man nach Kenntnis der bisherigen Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und cancerogener Wirkung (siehe Abschnitt B, S. 5 ff.) erwarten kann, daß sie cancerogen wirksam sind - es kämen vielleicht in Frage: XI, XVII, LI, LVII, LXXII - am Tier erprobt werden, dann ist der Grund dort zu suchen, daß eine bestimmte Menge eines Stoffes notwendig ist, um bei mehreren gesunden Tieren eine eindeutige Geschwulst entstehen zu lassen. Da nun aber bei Totalsynthesen über viele Stufen hinweg, wie sie in der vorliegenden Arbeit angestrebt wurden, oft die letzte Reaktionsstufe nur mit einer geringen Substanzmenge erreicht wird, konnte es nicht im Rahmen dieser Arbeit liegen, alle Endstufen in Gramm-Mengen zu gewinnen. Es wurden daher nur die Substanzen XI und LI in notwendiger Menge dargestellt.

Die Voraussetzungen zur experimentellen Tumorerzeugung beinhalten eine Reihe von Faktoren exogener und endogener Art, die alle Einfluß auf das Geschehen der Geschwulstentstehung nehmen. Exogene Faktoren sind definitionsgemäß variierbar und beeinflussbar. Hier müssen an erster Stelle die Arten der

Applikation selbst genannt werden. Sie sollen im nächsten Unterabschnitt (2.) kurz abgehandelt werden. Dann sind aber auch noch Dinge zu nennen, die scheinbar am Rande des Geschehens liegen. Die polycyclischen Kohlenwasserstoffe sind der Prototyp der hauptsächlich lokal wirksamen Cancerogene; im Gegensatz zu den resorptiv wirksamen Cancerogenen (z.B. Azofarbstoffe) lassen sie Carcinome (auf der Haut) oder Sarkome (unter der Haut) fast immer am Applikationsort entstehen. Durch Variation der Applikationsweise jedoch können sie auch eine Fernwirkung haben auf innere Organe¹⁰⁷⁾. Die Wirkung ist hier die Folge einer sekundären Speicherung. Eine große Rolle spielt das Lösungsmittel (für die chemische Noxe) im Tropfungs- oder Pinselungsversuch. Leichtflüchtige organische Solventien wie Aceton, Benzol, Benzin, Chloroform u.a. werden bevorzugt. Manche rufen aber auf der Haut schon Nekrosen hervor, bevor sich ein Tumor gebildet hat. Der gleiche polycyclische Kohlenwasserstoff, in gleicher Menge, aber in verschiedenen Lösungsmitteln gelöst, kann verschieden wirken; z.B. wirken Paraffinöllösungen schwächer als Acetonlösungen¹⁹⁾.

Daß auch die applizierte Menge einer chemischen Noxe mitbestimmend ist für die Entwicklungszeit und die Anzahl der entstehenden Geschwülste, zeigt die Abb.8^{108) 19)}.

Als weitere zu beachtende exogene Faktoren erweisen sich z.B. noch die Reinheit der zu testenden chemischen Substanz¹⁰⁹⁾, die Toxizität derselben¹⁰⁹⁾, die Dauer des Experiments¹⁹⁾, die während dieser Zeit zugeführte Ernährung¹¹⁰⁾ und schließlich auch noch der Sauerstoffgehalt der Luft¹¹¹⁾.

107) H.B.ANDERVONT, Public Health Reports, Health Service 52, (1937), 212, 304, 1584, 1931.

E.LORENZ u. H.L.STEWART, J.Nat.Cancer Inst. 2 (1948), 173

108) J.LEITER u. M.J.SHEAR, J.Nat.Cancer Inst. 3 (1943), 455

109) E.BOYLAND, Brit.Med.Bull. 14 (1958), 93

110) L.D.FENNINGER u. G.B.MIDER, Adv.Cancer Res. 2 (1954) 229

111) H.BIELKA, Acta biol.med. germ. 1 (1958), 61

Mittlere Sarkomrate in der Subcutis der Maus nach Applikation unterschiedlicher Benzpyrenmengen [52]

Injiziertes Benzpyren	Anzahl der Mäuse	Mäuse mit induzierten Tumoren nach verschiedenen Zeiten			
		4	6	9	12
		Monate			
0,2 mg	120	34	57	67	68
0,1 mg	194	19	56	65	65
0,08 mg	50	32	52	54	56
0,065 mg	270	5	32	43	45
0,05 mg	121	6	25	36	38

Abb.8

Endogene Faktoren sind mannigfaltig und oft schwer als solche zu erkennen. Verschiedene Tierarten sprechen z.B. sehr unterschiedlich auf cancerogene Noxen an¹¹²⁾. Die Haut verschiedener Tierarten reagiert auf die Tropfung oder Pinselung der Lösung ein und derselben cancerogenen Noxe sehr unterschiedlich (siehe Abb.9, S.80). Dasselbe gilt für das subcutane Bindegewebe¹¹³⁾. Es bestehen auch oft große Unterschiede in den Latenzzeiten¹¹⁴⁾. Eine sehr bedeutende Rolle bei der Auswahl der Versuchstiere spielt deren Hang zur Ausbildung von Spontantumoren, der oft eine Folge der Inzucht ist (siehe Abb.10. S.80)¹¹⁵⁾. Außer diesen genetischen Faktoren spielt auch noch das Alter der Tiere eine Rolle, besonders bei Tropfungsversuchen¹¹⁶⁾. Weil auch das Geschlecht¹¹⁷⁾ der Versuchstiere mitbestimmend ist für die Ausbildung von Tumoren, werden bei nahezu allen Tierversuchen männliche und weibliche Tiere in gleicher Menge verwendet (siehe auch Abb. 11-13 im Abschnitt I,3).

112) H.G.SCHLUMBERGER, Cancer Res. 16, 1043 (1956)
W.FISCHER, Arch.Geschwulstforsch. 1, 301 (1954)

113) J.W.COOK u. E.L.KENNAWAY, Amer.J.Cancer 33 (1938) 50;
39 (1940) 381, 521

114) G.M.BONSER, J.Path.Bact. 46, 581 (1938)

115) I.BERENBLUM, Adv.Cancer Res. 2, 129 (1954)

116) A.GRAFFI, Abh.Dtsch.Akad.Wiss.Berlin,
Klasse med.Wissensch. 1 (1953)

117) A.LACASSAGNE, Amer.J.Cancer 28, 735 (1936)

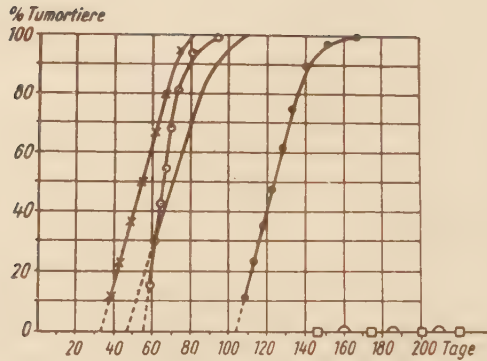


Abb. 9. Graphische Darstellung der unterschiedlichen Ansprechbarkeit der Haut verschiedener Tierarten auf eine laufende Tropfung mit 9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthrazen

- × — × Maus
- — ○ Kaninchen
- Goldhamster
- — ● Ratte
- Meerschweinchen
- △ Huhn

Nach Versuchen von GRAFFI, ULSPERGER
und KRIEDEL, nach KRIEDEL aus: Arch.
Geschwulstforsch. 6 (1954) 132

Abb. 9

Unterschiede zwischen spontanen und durch cancerogene Substanzen induzierten Tumorbildungen bei verschiedenen Mäuseinzuchtstämmen (nach [1])

Stamm	Spontane Tumoren		Induzierte Tumoren	
	Mamma	Lunge	Haut	subcutanes Gewebe
C ₃ H	sehr hoch	niedrig	ziemlich niedrig	hoch
A	hoch	sehr hoch	mittel	ziemlich hoch
White Label	mittel	niedrig	ziemlich niedrig	mittel
C	niedrig	mittel	ziemlich hoch	mittel
JF	sehr niedrig	niedrig	hoch	mittel
C 57 schwarz	sehr niedrig	sehr niedrig	niedrig	mittel

Abb. 10 115)

2) Die Hauptmethoden der Applikation

Seitdem im Jahre 1918 K.YAMAGIWA und K.ICHIKAWA⁴⁾ erstmalig zeigen konnten, daß man an Versuchstieren (dort: Kaninchen) künstlich Krebs erzeugen kann, wenn man deren Haut mit der Lösung einer cancerogenen Substanz pinselt, sind eine ganze Reihe von Verfahren gefunden worden, die die experimentelle Tumorerzeugung zum Ziel haben. Sie lassen sich grundsätzlich alle auf drei Hauptmethoden²⁵⁾ zurückführen, die im folgenden kurz beschrieben werden sollen:

a) Auftragen der cancerogenen Substanz auf die Haut oder auf ein Höhlenepithel

Bevorzugte Tiere für diese Applikationsmethode sind Mäuse und Tauben. Die Noxe wird in einem organischen Lösungsmittel gelöst; heute wird Aceton vor Benzol bevorzugt (siehe Abschnitt 1: Exogene Faktoren, S. 77 f). I.BERENBLUM¹¹⁵⁾ gibt Konzentrationsgrenzen der betr. cancerogenen Substanz (in benzolischer Lösung) von 0.3 - 0.6 % an. Nimmt man 0.05 mg Noxe pro Tier als minimalste Dosis an und 3.0 mg als optimalste Dosis, so ist gegenüber der subkutanen Cancero-genese (mit den Grenzen 0.001 mg und 0.06 mg) die Beanspruchung der Haut 50 mal größer als die des Unterhautgewebes¹¹⁵⁾. A.GRAFFI nennt eine Konzentration von 0.1 - 2.0 % der zu applizierenden Aceton-Lösung (je nach Wirkungsstärke der Noxe)¹⁹⁾. Dem Aufbringen cancerogener Stoffe auf Höhlenepithel kommt wegen des raschen Ansteigens der Lungenkrebsfälle besondere Wichtigkeit zu¹¹⁸⁾.

¹¹⁸⁾ Nach einem Versuch von EUGENE SAWICKI¹⁸⁾ werden von jedem amerikanischen Großstädter im Laufe eines Jahres 150 g 3.4-Benzpyren (aus der Großstadtluft) eingeatmet. Ein täglich 20 Zigaretten rauchender Raucher hingegen hat auf diese Weise "nur" 60 g 3.4-Benzpyren in seine Atemwege aufgenommen.

b) Subcutane Injektion der cancerogenen Substanz

Zuerst angewandt wurde diese Methode von H.BURROWS, J.HIEGER und E.L.KENNAWAY¹¹⁹⁾ und ist heute neben dem unter a) genannten Verfahren das häufigste. Die cancerogene Substanz kann in Lösung, in (meist wässriger) Suspension oder auch fest (Implantation) unter die Haut gebracht werden. Um lokale Tumoren zu erzeugen, kann auch direkt in einzelne Organe injiziert werden²⁵⁾. Konzentrationsgrenzen siehe unter a).

c) Verabreichung der cancerogenen Substanz auf oralem Wege (Fütterung)

Die chemische Noxe wird hier, mit dem Futter vermengt, den Versuchstieren eingegeben. Besonders bevorzugt wird die Ratte. Die Art der Ernährung (siehe Abschn.1, S.78) spielt hier eine besondere Rolle. Die so hauptsächlich erzeugten Carcinome sind Lebercarcinome. Die im allgemeinen angegebene Dosis ist 0.1 %.

3) Die Applikation selbst dargestellter Substanzen

a) 2'.4'-Dimethyl-3.4-benzpyren (LI) im Tierversuch

Von der Verbindung LI muß auf Grund der auf S.46 angestellten Überlegungen angenommen werden, daß sie cancerogen wirksam ist (siehe dazu auch die starke cancerogene Aktivität des 4'-Methyl-3.4-benzpyrens : Abb. 11, S. 84). Da die zur Verfügung stehende Menge von 2 g für subcutane Implantation und Fütterung nicht ausreicht, wird Applikation durch Auftropfung von LI auf die Haut vorgeschlagen. Als Konzentration wird 0.4% vorgeschlagen; Lösungsmittel Benzol, da hierin etwas besser löslich als in Aceton.

Da LI als Kohlenwasserstoff mit Anthracengerüst autoxydabel ist und Kohlenwasserstoff-Oxydationsprodukte wie

119) Amer.J.Cancer 16, 57 (1932)

z.B. Chinone manchmal sogar hemmend auf die Cancerogenese wirken können²⁵⁾, darf LI nur als frisch zubereitete, im Kühlschrank vor Licht- und Lufteinwirkung geschützt aufbewahrte Substanz appliziert werden.

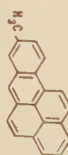
Nach Ablauf des Tier-Experimentes wird über dessen Ausgang berichtet werden. Die bis zum Jahre 1957 im Tierversuch getesteten Monomethyl-3.4-benzpyrene sind mit den betr. Versuchsergebnissen in den Abbildungen 11 und 12 auf den Seiten 84 und 85 beschrieben¹²⁰⁾.

Nachtrag:

Laut Mitteilung von Herrn Dr.med.Dr.ing.Chr.HACKMANN (Farbenfabriken Bayer AG., Inst.f.exper.Pathologie, Wuppertal-Elberfeld) vom 14.2.61 wird das Experiment an 10 Albino-Mäusen vorgenommen. LI wird in 0.4%iger benzolischer Lösung auf die Nackenhaut gepinselt.

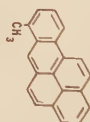
120) Testsubstanzen Nr. 878 - 882
aus: "SURVEY OF COMPOUNDS WHICH HAVE BEEN TESTED FOR
CARCINOGENIC ACTIVITY", Second Edition 1951,
by J.L.HARTWELL, National Cancer Institute,
National Institutes of Health, Bethesda, Md., USA

Reference	Animal	Strain or type	Sex	Preparation and dose	Site and route	Animals with tumors	Survival	Duration of experiment
-----------	--------	----------------	-----	----------------------	----------------	---------------------	----------	------------------------

878.--3'-METHYL-3,4-BENZOPYRENE¹

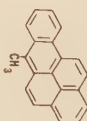
Schüch and Winterstein, 1935	50 mice	---	---	0.58 ² in benzene, 2 to 3 times weekly	S.c.	2	42 alive at 78 days	270 days
------------------------------	---------	-----	-----	---	------	---	---------------------	----------

879.--4'-METHYL-3,4-BENZOPYRENE



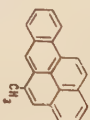
Shear ³	36 mice	A	---	10 mg. crystals	S.C.	17 ⁴	---	Over 28 weeks
1	21 mice	A	---	10 mg. crystals ⁵ , repeated injections	S.C.	13	2 neg. alive at 9 mos.	10 mos.
	16 mice	A	---	10 mg. crystals ⁶ , repeated injections	S.C.	6	3 neg. alive at 13 mos.	15 mos.

880.--5-METHYL-3,4-BENZOPYRENE



Shear and Leiter, ⁷	20 mice	A	M & F	2 mg. crystals	S.C.	19	---	3 mos.
1940								

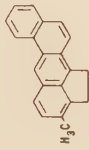
881.--6-METHYL-3,4-BENZOPYRENE



Dunlap and Warren, ⁸	Mice	---	---	---	Inf.	Tumors	---	160 days
1941a								
Dunlap and Warren, ⁹	---do---	---	---	---	Inf.	Tumors	---	---do---
1941b								
Warren and Dunlap, ¹⁰	20 mice	---	---	---	S.C.	7 sarc. ⁸	---	Over 23 weeks
1941b ¹								

1. For structure of this compound see Fleiser and Hersberg, 1938b.
2. M.P. 143-44, corr.
3. Unpublished results cited by Fleiser and Hersberg, 1938a.
4. Average time of induction 28 weeks.

5. M.P. 217-18-219 uncorrected.
6. M.P. 221-21, 25 Corr.
7. Unpublished results cited by Fleiser and Heymann, 1941.
8. Average time, 23 weeks.

Reference	Animal	Strain or Type	Sex	Preparation and dose	Site and route	Animals with tumors	Survival	Duration of experiment
882. --9-METHYL-3,4-BENZPYRENE 								
Dunlap and Warren, 94a	Mice	---	---	---	Inj.	Tumors	---	85 days
Dunlap and Warren, 94b	Mice	---	---	---	S.C.	Tumors	---	85 days
Warren and Dunlap, 1941a1	5 mice	C3H	---	1 mg. in tricaprylin	---	5 ²	---	Over 12 weeks
883. --20-METHYLCOLANTHRENE 								
Cook and Haslewood, 1934	20 mice	---	---	0.3% in benzene twice weekly	Skin	8 epi. ³	9 alive at 150 days	150 days
Barry et al., 1935	15 rats	---	---	2 to 3 mg. in lard weekly	S.C.	17 epi., 1 pap. ³	15 alive at 70 days	193 days
	20 mice	Stock	---	0.3% in benzene twice weekly	Skin	7 epi., 4 pap.	All dead in 179 days	179 days
	20 mice	--do--	---	0.06% in benzene twice weekly	--do--	12 alive at 6 mos.	12 alive at 6 mos.	268 days
	10 mice	--do--	---	0.5% ⁴ in benzene twice weekly	--do--	6 epi., 1 pap.	5 alive at 6 mos.	198 days
	5 mice	--do--	---	--do--	--do--	2 epi., 3 pap.	---	164 days
	10 mice	--do--	---	0.06% ⁴ in benzene twice weekly	--do--	5 epi., 1 pap.	6 alive at 6 mos.	252 days
	--do--	--do--	---	2 to 3 mg. in lard weekly	S.C.	2	8 died neg. in 148 days	154 days
Shear ⁵	Mice	---	---	Crystals	S.C.	Tumors ⁶	---	---
Dani et al., 1936	10 rats	---	---	In lard (?)	S.C.	5 ⁷	1 neg. died early	186 days
Lifeid, 936	1 mouse 2 rats 1 rat 1 mouse 1 rat	Stock --- --- --- ---	---	5% in cholesterol	Kidney --do-- Spleen--do-- Liver	0 0 1 ---	---	6 mos. --do-- 4.5 mos. ---

5. Unpublished results cited by Fieser and Sellman, 1935.
 6. First at 65 days.
 7. 4 other animals with nodules; first at 45 days; metastases to lungs in one case.

1. Unpublished results cited by Fieser and Heymann, 1941.
 2. Average time of induction 12 weeks.
 3. First at 75 days.
 4. Highly purified sample used.

b) 1.2-(1'.2'-Diaza-cyclopenteno)-3-methyl-phenanthren (XI) im Tierversuch

Das der Verbindung XI strukturanaloge homocyclische 3-Methyl-1.2-cyclopentenophenanthren (Testsubstanz Nr.556, Abb.14, S.89) ist von A.BUTENANDT und H.DANNENBERG¹²¹⁾ als schwach cancerogen erkannt und beschrieben worden. Erst im vorigen Jahr wies H.DANNENBERG¹²²⁾ auf die beträchtliche cancerogene Eigenschaft von methylierten 1.2-Cyclopentadieno-phenanthrenen hin, die ja auch bei der Dehydrierung des Cholesterins mit Chloranil entstehen. Er sieht in der reaktionsfähigen Δ^1 -bzw. Δ^2 -Doppelbindung im Ring D den Grund dieses physiologischen Verhaltens und schreibt ihr die Funktion einer K-Region zu (siehe Abschnitt B,4, S. 12 ff.).

Als Applikationsart wird wieder Pinselung bzw. Auftropfung vorgeschlagen. Im Gegensatz zu den bisherigen Testversuchen mit Monomethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthrenen (siehe Abb. 13-16, S. 88-91)¹²³⁾ wird als Lösungsmittel Dioxan vorgeschlagen, da XI in allen gängigen, für die experimentelle Tumorerzeugung verwendeten Solventien bemerkenswert schwer löslich ist. Als Konzentration wird 0.4 % (siehe homocyclische Analoga) vorgeschlagen.

121) Arch.Geschwulstforsch. 6, 1 (1953)

122) Angw.Chem. 72, 715 (1960)

123) Zusammenstellung der bis zum Jahr 1957 im Tierexperiment getesteten Monomethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthrene: Testsubstanzen Nr. 721 und 722

aus: "SURVEY OF COMPOUNDS WHICH HAVE BEEN TESTED FOR CARCINOGENIC ACTIVITY", Second Edition 1951, by J.L.HARTWELL, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Md.,USA

Testsubstanzen Nr. 556 - 563

aus: "SURVEY" (s.o.)

Supplement I, 1957, by P.SHUBIK, The Chicago Medical School, Chicago Ill.,USA

and J.L.HARTWELL
National Cancer Institute
National Institutes of Health,
Bethesda, Md.,USA

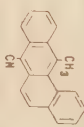
Nach Ablauf des Tier-Experiments, das sich bis zu einem Jahr erstrecken kann, wird über dessen Ausgang berichtet werden.

Nachtrag:

Laut Mitteilung von Herrn Dr.med.Dr.ing.Chr.HACKMANN (Farbenfabriken Bayer AG., Inst.f.exper.Pathologie, Suppertal-Elberfeld) vom 14.2.61 wird das Experiment an 10 Albino-Mäusen vorgenommen. XI wird in 0.4%iger Dioxan-Lösung auf die Nackenhaut gepinselt.

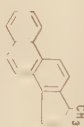
Reference	Animal	Strain or type	Sex	Preparation and dose	Site and route	Animals with tumors	Survival	Duration of experiment
-----------	--------	----------------	-----	----------------------	----------------	---------------------	----------	------------------------

720.--9-METHYL-10-CYANO-1,2-BENZANTHRACENE



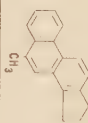
Badger et al., 1940	10 mice 10 mice Mice	C3H C3H ---	---	0.3% in benzene twice weekly 5 mg. in sesame oil, repeated injections	Skin S.C. Skin	Epil., 2 pap. 7 saccs. 01	---	180 days 169 days ---
Cook et al., 1940a	Mice	---	---	---	Skin S.C.	--- ---	---	---

721.--3-METHYL-CYCLOPENTENOPHENANTHRENE (Dieis hydrocarbon)



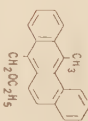
Cracron et al., 1939	20 mice	---	---	Crystals ²	S.C., neck Skin	---	---	---
Butenandt and Suranyi, 1942	20 mice 20 mice	BIH --- --- ---	M & F ---	0.4% in benzene, 1 drop twice weekly 5 mg. in sesame oil	S.C. ---	0 0	2 alive at 1 year 5 males alive at 7 mos. 4 females alive at 5 mos.	2 year, year over 2 mos. ---

722.--9-METHYL-CYCLOPENTENOPHENANTHRENE



Butenandt and Suranyi, 1942	0 mice 5 mice	BIH ---	M & F W	0.5% in benzene, 1 drop twice weekly 5 mg. in sesame oil, seven injections	Skin ---	0 0	5 alive at 14 mos. 3 alive at 14 mos.	14 mos. --- ---
-----------------------------	------------------	------------	------------	---	-------------	--------	--	-----------------------

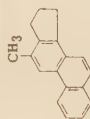
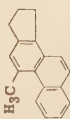
723.--9-METHYL-10-ETHOXYMETHYL-1,2-BENZANTHRACENE



Dunlap and Warren, 1946	20 mice	C3H	M & F	0.0 mgm. in triolein	S.C.	G3	19 alive at 176 days	5 mos.
-------------------------	---------	-----	-------	----------------------	------	----	----------------------	--------

1. No liver lesions.
2. M.P. 124-125°.
3. One mouse with pulmonary adenoma.
4. 2 tumors in right axillary region. First tumor at 2 weeks. Glandular epitheliomas with cystic papillomatous tendencies. One tumor gave positive gratts.

Abb. 13

Reference	Animal	Strain or type	Sex	Preparation and dose	Site and route	Animals with tumore	Survival	Duration of experiment
CH₃  555. --1-METHYLCHRYSENE⁷⁶²								
Cough and Shoppee, 1952	Mice	----	----	----	Skin	0	----	----
	Mice	----	----	Grafted prostate tissue plus crystals	S.C.	0 ⁷⁶³	----	----
CH₃  556. --3-METHYLCYCLOPENTENOPHENANTHRENE								
Butenandt and Dannenberg, 1953	20 mice	Bl.H.	M&F	0.4% in benzene, 2 drops twice weekly	Skin	1 ⁷⁶⁴	7 alive at 6 mos.	272 d.
	17 mice	Bl.H.	M&F	5 mg. in 0.2 ml. sesame oil, 1 inj.	S.C.	0	1 alive at 6 mos.	249 d.
CH₃  557. --3'-METHYLCYCLOPENTENOPHENANTHRENE								
Butenandt and Dannenberg, 1953	25 mice	Bl.H.	M&F	0.4% in benzene, 2 drops twice weekly	Skin	1 sarc.	12 alive at 6 mos., 6 at 12 mos., 1 at 18 mos.	561 d.
	12 mice	Bl.H.	M&F	5 mg. in 0.2 ml. sesame oil, 1 inj.	S.C.	0	2 alive at 6 mos.	218 d.
H₃C  558. --4-METHYLCYCLOPENTENOPHENANTHRENE								
Butenandt and Dannenberg, 1953	9 mice	Bl.H.	M&F	5 mg. in 0.2 ml. sesame oil, 1 inj.	S.C.	0	8 alive at 6 mos., 2 at 12 mos.	405 d.

⁷⁶² called 2-methyl chrysene in original paper.
⁷⁶³ 'Premalignant' proliferative changes.

⁷⁶⁴ Mammary carcinoma.

558. --4-METHYLCYCLOPENTENOPHENANTHRENE--Continued

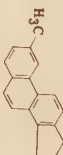
Reference	Animal	Strain or type	Sex	Preparation and dose	Site and route	Animals with tumors	Survival	Duration of experiment
Butenandt and Dannenberg, 1953	1 ♀ mice	Bl.H.	MF	0.4% in benzene, 2 drops twice weekly	Skin	2/65	12 alive at 6 mos., 1 at 12 mos.	433 d.

559. --5-METHYLCYCLOPENTENOPHENANTHRENE



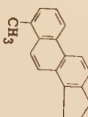
Butenandt and Dannenberg, 1953	21 mice	---	MF	0.4% in benzene, 2 drops twice weekly	Skin	0	5 alive at 6 mos., 1 at 12 mos.	490 d.
--------------------------------	---------	-----	----	---------------------------------------	------	---	---------------------------------	--------

560. --6-METHYLCYCLOPENTENOPHENANTHRENE



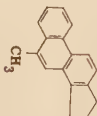
Butenandt and Dannenberg, 1953	18 mice	Bl.H.	MF	0.4% in benzene, 2 drops twice weekly	Skin	0	2 alive at 18 mos., 7 alive at 6 mos.	598 d.
	10 mice	---	MF	0.4% in benzene, 2 drops twice weekly	Skin	0		359 d.

561. --8-METHYLCYCLOPENTENOPHENANTHRENE



Butenandt and Dannenberg, 1953	15 mice	---	MF	0.4% in benzene, 2 drops twice weekly	Skin	0	8 alive at 6 mos., 5 at 12 mos., 1 at 18 mos.	712 d.
--------------------------------	---------	-----	----	---------------------------------------	------	---	---	--------

562. --9-METHYLCYCLOPENTENOPHENANTHRENE



Butenandt and Dannenberg, 1953	5 mice	Bl.H.	F	5 mg. in 0.2 ml. of sesame oil every other mo. (7 injections)	S.C.	1/66	5 alive at 6 mos., 3 at 12 mos.	609 d.
--------------------------------	--------	-------	---	---	------	------	---------------------------------	--------

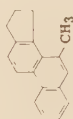
763 1 papilloma, 1 epithelioma, plus 1 mammary carcinoma.

766 Thyoma tumor, none at injection site.

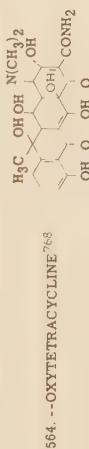
562. --9-METHYLCYCLOPENTENOPHENANTHRENE--Continued

Reference	Animal	Strain or type	Sex	Preparation and dose	Site and route	Animals with tumors	Survival	Duration of experiment
Butenandt and Damsen-berg, 1953	10 mice	B.I.H.	MF	0.4% in benzene, 2 drops twice weekly	Skin	0	10 alive at 6 mos., 6 at 12 mos., 1 at 18 mos.	552 d.

563. --10-METHYLCYCLOPENTENOPHENANTHRENE



Butenandt and Damsen-berg, 1953	35 mice	----	MF	0.4% in benzene 2 drops twice weekly	Skin	5767	6 alive at 6 mos., 3 at 12 mos.	460 d.
---------------------------------	---------	------	----	--------------------------------------	------	------	---------------------------------	--------



P'an et al., 1950b	7 cats	----	----	93 or 183 mg. per day (P.O.) or 38 mg. per day (I.M.)	P.O. I.M.	0	----	8 wks.
	Rats	----	----	100 - 200 mg. per kg. daily	P.O. I.M.	0	----	8 wks.
	Mice	----	----	75 - 150 mg. per kg. per day	P.O. I.M.	0	----	8 wks.
	4 dogs	----	----	75 - 370 mg. per kg. daily	P.O.	0	Sacrificed at 57 d.	57 d.
	5 dogs	----	----	38 - 75 mg. per kg. daily	I.M.	0	Sacrificed at intervals	77 d.
	4 dogs	----	----	50 - 100 mg. per kg. daily	I.M.	0	100% alive	90 d.
	7 dogs	----	----	93 - 465 mg. per kg. daily	P.O.	0	Sacrificed	56 d.
P'an et al., 1950a	40 mice	Rockland Swiss	----	80 mg. per kg. per d. or 160 mg. per kg. per d.	P.O. ²³	0	----	6 wks.
	40 rats	Shorman	----	80 or 160 mg. per kg. per d.	P.O. ²³	0	----	7 wks.
	4 cats	----	----	40 mg. per day	I.M.	0	1 died during experiment	65 d.

768 Sodium tetracycline or terramycin hydrochloride.

²³ Stomach tube.
767 1 papilloma, 4 epitheliomas.

Experimenteller Teil 124)

[1-Naphthyl-methyl]-methyl-malonsäure-diäthylester (III)

In einem mit Rührer und Rückflußkühler versehenen 1 l-Dreihalskolben werden 26.5g Natrium in 400 ccm absol. Äthanol gelöst. Dann werden innerhalb 1/2 Stde. unter Rühren und Rückflüssen 174g Methyl-malonsäure-diäthylester zugegeben. Anschließend wird 1 Stde. gerührt; das Wasserbad wird dabei ausgeschaltet und kühlt sich währenddessen langsam ab. Innerhalb der nächsten Stunde wird die Lösung von 176.5g α -Chlormethyl-naphthalin in 50 ccm absol. Äthanol zugegeben. Diese Reaktion ist merklich exotherm. Unter Rühren wird dann 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; anschließend wird noch 2 Stdn. ohne Heizung gerührt. Nachdem 200 ccm Äthanol abdestilliert worden sind, wird der abgekühlte Rest der Reaktionsmischung in ein Gemisch aus 700 ccm Wasser und 200 ccm konz. HCl gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige dreimal mit Äther extrahiert. Alle organischen Phasen werden vereint, hintereinander zweimal mit verd.Natriumcarbonatlösung, einmal mit verd.Schwefelsäure und zweimal mit Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen der Lösungsmittel verbleiben 289g roher Ester III. Er wird der Hochvakuumdestillation unterworfen und ergibt ein bei $Sdp_{0.2}$ 155 - 159° siedendes, hellgelbes, ziemlich viskoses Öl. Durch längeres Stehenlassen und nachfolgendes starkes Unterkühlen und Anreiben kann das Produkt fest erhalten werden; farblose Prismen aus Äther oder Äthanol. Nach einstündigem Trocknen bei 34°/12 Torr liegt der Schmp. bei 50°. Ausb. 200 g (63.5% d.Th.).

5.220 mg Substanz	13.865 mg CO ₂	3.330 mg H ₂ O
C ₁₉ H ₂₂ O ₄ (314.4)	Ber. C 72.59	H 7.05
	Gef. C 72.49	H 7.14

124) Sämtliche Schmp. sind nicht korrigiert

γ -[1-Naphthyl-methyl]-methyl-malonsäure (IV)

31.5g III werden in 100 ccm Methanol gelöst, mit einer Lösung von 22g Ätzkali in 120 ccm Methanol versetzt und auf dem Wasserbad 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Methanol vollständig abdestilliert, zuletzt i. Vak. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, filtriert und einmal ausgeäthert. Nachdem die in Wasser gelösten Äthersäuren durch Luftdurchsaugen entfernt worden sind, wird die Salzlösung in eine eiskalte Mischung aus 1 Teil konz. HCl und 2 Teilen Wasser unter Rühren eingegossen. Dabei scheidet sich ein gelbes Öl ab. Dieses wird in Äther aufgenommen durch dreimaliges Extrahieren der wässrigen Lösung. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird der Äther abdestilliert. Dabei wird der Rückstand plötzlich trüb und erstarrt bald zu einer farblosen, festen Masse, die einen Rohschmelzpunkt von 166° (unter CO_2 -Entwicklung) aufweist.

Nachdem dreimal aus Äther/Cyclohexan (1:10) umkristallisiert und hinterher 1 1/2 Stdn. bei $100^\circ/12$ Torr getrocknet wurde, liegt der Schmp. bei 175° .

Ausb. 23.5g (91% d. Th.).

5.164 mg Substanz	13.215 mg CO_2	2.570 mg H_2O
$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (258.3)	Ber. C 69.75	H 5.46
	Gef. C 69.85	H 5.57

γ -[Naphthyl-(1)]- β -methyl-buttersäure (VII)

21.3g der durch Decarboxylierung von IV entstandenen β -[Naphthyl-(1)]-isobuttersäure (V) werden in 40 ccm absol. Äther gelöst und mit 10 Tropfen Pyridin und 20 ccm Thionylchlorid versetzt. Nachdem 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen wurde - sorgfältig geschützt vor dem Einfluß der Luftfeuchtigkeit -, werden Äther und SOCl_2 -Überschuß

i.Vak. abgezogen, zuletzt auf dem heißen Wasserbad. Das zurückbleibende β -[Naphthyl-(1)]-isobuttersäurechlorid(VI) wird in absol. Äther gelöst. Diese Lösung wird tropfenweise zu einer ätherischen Lösung von Diazomethan gegeben, die aus 45 g Nitroso-methylharnstoff bereitet wurde. Dann wird noch 1 Stde. bei 0° gerührt und anschließend noch 1 Stde. bei Raumtemp. Jetzt wird der gesamte Äther abgezogen, das zurückbleibende Diazoketon wird in 300 ccm Methanol gelöst und erhitzt. Die heiße Lösung wird mit 3.5 g Silberoxyd (dargestellt aus 5 g AgNO_3 durch Versetzen mit Kalilauge) in kleinen Anteilen im Verlaufe von 1 - 1 1/2 Stdn. versetzt. Dabei findet Zersetzung des Diazoketons statt. Nach jeder Zugabe entwickeln sich größere Mengen Stickstoff. Nach Beendigung der Zugabe erhitzt man noch kurze Zeit zum Sieden, läßt dann erkalten und filtriert vom Silberoxyd ab. Nachdem ungefähr die Hälfte des Methanols abdestilliert worden ist, wird mit der doppelten Menge methanolischer Kalilauge versetzt (letztere soll jetzt ungefähr 10%ig sein) und zum Rückfließen erhitzt. Nach 3 Stdn. ist der Ester verseift. Das Methanol wird abdestilliert, das Salz in Wasser aufgenommen, die wässrige Lösung einmal ausgeäthert und dann angesäuert; die ausfallende Säure wird in Äther aufgenommen und nach dem Abdestillieren des vorher über Natriumsulfat getrockneten Äthers durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Die Ausbeute von 18.0 g entspricht 75% d.Th. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ligroin (Sdp. 100 - 120°) und nachfolgendem einstündigen Trocknen bei 56°/12 Torr liegt der Schmp. der farblosen Säure bei 95°.

4.849 mg Substanz	14.020 mg CO_2	3.040 mg H_2O
$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (228.3)	Ber. C 78.92	H 7.06
	Gef. C 78.89	H 7.02

1-Keto-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (VIII)

36 g VII werden in einer 250 ccm fassenden Polyäthylenflasche mit der 7 bis 10fachen Gewichtsmenge an wasserfreier Flußsäure übergossen. Dabei tritt sofort eine intensive Orangefärbung auf. Nachdem zwei Tage bei Raumtemp. stehengelassen wurde, wird die überschüssige Flußsäure mittels Preßluft abgeblasen, wobei man das Reaktionsgefäß zum Schluß in ein 30 - 50° warmes Wasserbad stellt. Der noch etwas schmierige Rückstand wird vorsichtig mit etwas verd. Pottaschelösung versetzt. Dann werden noch ein paar Spatelspitzen feste Pottasche in Anteilen vorsichtig zugegeben, bis der Rückstand nicht mehr schäumt. Nachdem alle Brocken gut zerkleinert und innig mit noch weiterer Pottaschelösung vermischt worden sind, überzeugt man sich vom basischen Charakter des Reaktionsgutes. Jetzt wird in einen Scheidetrichter umgefüllt und mit Äther versetzt. Nachdem die wässrige Lösung dreimal ausgeäthert ist, wird der Äther über Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Kolben verbleibende Rest kristallisiert beim Abkühlen zu einer gelb-beigefarbenen, manchmal recht harten Masse aus. In einer Ausbeute von 96.5% d.Th. lassen sich 32.0 g VIII isolieren. Der bei 85° liegende Rohschmp. erhöht sich nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol (beim erstenmal wurde eine Spatelspitze Tierkohle zugegeben) und nachfolgendem einstündigen Trocknen bei 56°/12 Torr auf 105.5°; farblose, kurze Nadelchen.

4.754 mg Substanz	14.975 mg CO_2	2.820 mg H_2O
$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$ (210.3)	Ber. C 85.68	H 6.71
	Gef. C 85.96	H 6.64

1-Keto-2-hydroxymethylen-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (IX)

In einem 250 ccm-Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter und CaCl_2 -Rohr versehen ist, werden 6.0 g käufliches

Natriummethylat in 15-20 ccm absol. Benzol aufgeschlämmt. Nachdem bei Raumtemp. 5 Min. gerührt worden ist, wird innerhalb von 15 Min. eine Lösung von 6.0 g Ameisensäure-äthylester (Sdp. 54°) in 50 ccm absol. Benzol zugegeben. Die dabei stattfindende Reaktion ist exotherm. Nach Beendigung des Zutropfens wird die im Kolben befindliche Luft durch Stickstoff verdrängt und der Kolbeninhalt mit Eiswasser gekühlt. Unter fortwährendem Kühlen und kräftigem Rühren wird eine Lösung von 6.0 g VIII in 40 ccm absol. Benzol innerhalb $3/4$ Stde. zugetropft. Ein am Anfang auftretendes kräftiges Grasgrün wechselt nach 2 Stdn. in ein Braungrün über. Nachdem 5 Stdn. unter fortwährendem Kühlen gerührt worden ist, wird mit 60 ccm Wasser langsam zersetzt. Die wässrige, grüne Schicht zeigt eine starke Blaufluoreszenz. Die organische Schicht wird abgetrennt und hintereinander einmal mit Wasser und einmal mit verd. Natronlauge gewaschen. Alle wässrigen Schichten werden vereint und zweimal mit Äther gewaschen. Nachdem die letzten Ätherreste aus der wässrigen Lösung durch das Durchsaugen von Luft entfernt worden sind, wird diese langsam unter Rühren in eine Mischung konz. HCl/Eis (1:2) eingetropft. IX scheidet sich dabei in Form hellbrauner, z.T. sehr harter Körnchen ab und sieht nach dem Abfiltrieren und Trocknen (im Exsiccator) wie Sand aus. Der Schmp. liegt bei 79° ; Ausb. 6.5 g (95.5% d.Th.). Nachdem einmal bei Sdp._{0.05} $140 - 150^{\circ}$ (Ölbadtemp. $180 - 190^{\circ}$) sublimiert und zweimal aus Äthanol umkristallisiert und hinterher bei $56^{\circ}/12$ Torr 1 Stde. getrocknet wurde, erhöht sich der Schmp. auf 82.5° . Die reine Substanz ist grünstichig-hellgelb gefärbt. Ihre methanolische Lösung gibt mit einer methanolischen FeCl_3 -Lösung eine Grünfärbung.

4.818 mg Substanz	14.245 mg CO_2	2.580 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (238.3)	Ber. C 80.64	H 5.92
	Gef. C 80.93	H 5.99

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von IX

Etwa 0.1 g IX werden in etwas Äthanol gelöst und mit überschüssiger äthanolischer Reagenzlösung¹²⁵⁾ einige Minuten aufgeköcht. Die dabei ausfallenden orangeroten Kristalle werden nach dem Abkühlen abgesaugt und 1 1/2 Stdn. bei 100°/12 Torr getrocknet. Sie weisen einen Rohschmp. von 209° auf. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Xylol und nachfolgendes Trocknen bei 100°/12 Torr erhöht sich der Schmp. der jetzt orange- bis hellbraungefärbten Kristalle auf 222°.

4.577 mg Substanz	10.670 mg CO ₂	1.890 mg H ₂ O
2.991 mg Substanz	0.365 ccm N ₂ (30°/726 mm)	

C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₅ (418.4)	Ber. C 63.15	H 4.34	N 13.39
	Gef. C 63.61	H 4.62	N 13.13

1.2-[1'.2'-Diaza-cyclopentadieno-(1.1':2.3')]- 3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (X)

500 mg IX werden in einem 30 ccm-Spitzkölbchen in 15 ccm Äthanol gelöst und mit 1 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat versetzt. Beim Zugeben des letzteren wird die gelbe Färbung der alkoholischen Lösung von IX stark braunstichig. Nach dem Aufsetzen eines Kühlers wird 1/2 Stde. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Dann wird der Kühler entfernt und das gesamte Äthanol innerhalb von 10 Min. verdampft.

125) Reagenzlösung zur Darstellung sämtlicher hier beschriebener 2.4-Dinitro-phenylhydrazone:

4 g 2.4-Dinitro-phenylhydrazin werden in

48 ccm H₃PO₄ (85-proz.) auf dem Wasserbad gelöst. Diese Lösung wird mit

32 ccm C₂H₅OH (95-proz.) verdünnt und filtriert.

Nach HOUBEN-WEYL 2, 448 hat sich diese Lösung als nahezu unbeschränkt haltbar erwiesen und vermeidet die Anwendung der reaktionsfähigeren Schwefelsäure.

Nach dem Erkalten und Anreiben erstarrt das Reaktionsprodukt zu einer festen, grünlich-weißen Masse. Es wird mit Methanol/Wasser (1:1) versetzt und kräftig geschüttelt. Nach 1/2 Stde. wird der Niederschlag abgesaugt und 1 Stde. bei 100°/14 Torr getrocknet. Der Rohschmp. liegt bei 205.5°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Xylol und nachfolgendem Trocknen bei 100°/14 Torr schmilzt X bei 206 - 207°; farblose, verfilzte Nadelchen.
Ausb. 449 mg (92% d.Th.)

5.059 mg Substanz	15.195 mg CO ₂	2.780 mg H ₂ O
2.856 mg Substanz	0.317 ccm N ₂ (24°/719 mm)	

C ₁₆ H ₁₄ N ₂ (234.3)	Ber. C 82.02	H 6.02	N 11.96
	Gef. C 81.96	H 6.15	N 12.06

1.2-(1'.2'-Diaza-cyclopenteno)-3-methyl-phenanthren (XI)

Ein Gemisch aus 500 mg X und 50 mg 10-proz. Pd/C wird 2 1/2 Stdn. unter fortwährendem Überleiten von N₂ im Salzbad auf 300-320° erhitzt. Das Gemisch schmilzt beim Erreichen des Schmp. von X nicht, sondern sublimiert am Hals des kleinen Kolbens zu einem dichten watteähnlichen Bart zusammen. Nachdem man unter N₂ hat abkühlen lassen, wird mit viel Xylol extrahiert. Die stark blau fluoreszierende Xylollösung wird einmal mit Tierkohle aufgeköcht und filtriert. Beim Abkühlen fällt XI in dünnen, kurzen Nadeln, die sich schnell zu Büscheln und Rosetten zusammenlagern, aus. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Der Roh-Schmp. liegt bei 299-301°. Nachdem noch einmal aus Xylol umkristallisiert und mit etwas Äther nachgewaschen wurde, liegt nach dreistündigem Trocknen bei 150°/12 Torr der Schmp. der jetzt reinen Substanz bei 300-301.5° (im zu-

geschmolzenen Röhrchen in einen 280° heißen Kupferblock eingebracht).

XI zeigt weder mit konz. H_2SO_4 noch mit NaOH Halochromie; es ist löslich in konz. H_2SO_4 .

4.255 mg Substanz	12.83 mg CO_2	2.31 mg H_2O
4.709 mg Substanz	0.484 ccm N_2	(26°/744 mm)

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (234.3)	Ber. C 82.02	H 6.02	N 11.96
	Gef. C 82.29	H 6.07	N 11.50

1-Keto-2-(3-keto-5-carbomethoxy-pentyl)-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XIII)

In einem mit Rührer, Tropftrichter, Anschützaufsatz und Thermometer versehenen 500 ccm-Dreihalskolben werden 5 g IX in 200 ccm absol. Benzol gelöst und mit einer Lösung von 0.048 g Natrium in 200 ccm absol. Methanol versetzt. Nachdem alle Luft im Kolben durch Stickstoff verdrängt worden ist, wird zu der auf 5 - 10° (Innentemperatur!) abgekühlten, klaren, braungelben Lösung innerhalb von 2 Stdn. eine Lösung von 9 g Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)keton (XII) in einem Gemisch aus 20 ccm absol. Methanol und 20 ccm absol. Benzol zugetropft, dem vorher eine Spatelspitze Hydrochinon zugesetzt worden war. Dann wird noch etwa 24 Stdn. bei Raumtemp. gehalten. Darauf wird mit Wasser versetzt, mit Kochsalz gesättigt und dreimal mit Äther extrahiert. Die Ätherauszüge werden vereint und einmal mit verd. Natronlauge gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Gemisch der organischen Lösungsmittel abdestilliert, zuletzt i. Vak. Die als Rückstand verbleibende viskose, hellbraune, klare Flüssigkeit weist den charakteristischen Geruch der verwendeten Vinylkomponente XII auf. Nach dem Unterkühlen auf -50 bis -70° (mit fester Kohlensäure) läßt sich der

flüssige Rückstand durch Anreiben zur Kristallisation bringen. Er wird mit 30 ccm Äther versetzt und abgesaugt. Ausb. 3.0 g. Aus dem Filtrat können durch nochmaliges intensives Unterkühlen weitere 0.5 g XIII gewonnen werden. Nachdem der leicht cremefarbene Niederschlag auf dem Filter mit etwas eiskaltem Äther gewaschen und 1 Stde. bei $56^{\circ}/12$ Torr getrocknet worden ist, wird für ihn ein Rohschmp. von 78° gefunden; Ausb. 3.5 g (47% d.Th.). Nachdem zweimal aus Methanol umkristallisiert und bei $56^{\circ}/12$ Torr getrocknet wurde, liegt der Schmp. der farblosen, dünnen Blättchen bei $85.5 - 86^{\circ}$.

4.961 mg Substanz	13.540 mg CO ₂	3.060 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₂₂ H ₂₄ O ₄ (352.4)	Ber. C 74.97	H 6.86
	Gef. C 74.50	H 6.90

1-Keto-2-(3-keto-5-carboxy-pentyl)-3-methyl-
1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XIV)

1 g XIII wird in 50 ccm Dioxan gelöst, mit einer Lösung von 1 g Ätzkali in 50 ccm Wasser versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wird das Wasser/Dioxan-Gemisch abdestilliert, zuletzt i.Vak. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und zweimal ausgeäthert. Nach dem Entfernen der letzten Ätherreste durch das Durchsaugen von Luft wird auf konz. HCl/Eis gegossen und mit Äther extrahiert (XIV löst sich schlecht in Äther). Der Äther wird getrocknet und abgezogen. Der Rückstand wird intensiv unterkühlt und mit etwas Äther versetzt. Nach dem Absaugen und einstündigem Trocknen bei $56^{\circ}/12$ Torr zeigt er einen Rohschmp. von $108 - 110^{\circ}$. Er ist löslich in kalter, verd. Natriumcarbonatlösung. Nach zweimaligem Umkristallisieren

aus 50-proz. Essigsäure liegt der Schmp. bei 112°.

4.966 mg Substanz	13.545 mg CO ₂	2.840 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₂₁ H ₂₂ O ₄ (338.4)	Ber. C 74.53	H 6.55
	Gef. C 74.47	H 6.40

2-Keto-5-methyl-2.3.4.4a.5.6-hexahydro-chrysen-
essigsäure-(1) (XV)

4.5 g XIII werden durch intensives Rühren in 400 ccm absol. Methanol gelöst. Innerhalb von 1/2 Stde. werden dann 400 mg Natrium, gelöst in 50 ccm absol. Methanol, zugegeben. Dann wird noch 8 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und noch weitere 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Das Methanol wird daraufhin restlos abgezogen und der erkaltete Rückstand mit viel Wasser versetzt und geschüttelt. Ungefähr 1/3 des Natriumsalzes der entstandenen Säure XV löst sich in Wasser. Der größere, ungelöste Teil wird abfiltriert; er wiegt im trockenen Zustand 2.8 g. Nachdem das Salz gut pulverisiert worden ist, wird es auf dem siedenden Wasserbad 1/2 Stde. unter öfterem Umrühren mit einer Mischung konz. HCl/Wasser (1:1) behandelt. Dann wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Nach 1 1/2-stdg. Trocknen bei 139°/12 Torr liegt der Rohschmp. bei 206 - 207.5°.

Das den kleineren Teil des entstandenen Natriumsalzes enthaltende wässrige Filtrat wird mit halbkonz. Salzsäure angesäuert und ergibt eine weitere Portion XV. Nach dem Trocknen unter den oben angegebenen Bedingungen verbleiben 1.6 g.

Die Gesamtausb. beträgt also 4.4 g (93% d.Th.).

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 50-proz. Essigsäure und nachfolgendem Trocknen bei 139°/12 Torr erhöht sich

der Schmp. auf 208° .

Die fast farblosen, einen leicht grünlichen Stich aufweisenden dünnen Täfelchen zeigen im polarisierten Licht des Mikroskops leuchtende Interferenzfarben.

4.720 mg Substanz	13.585 mg CO_2	2.620 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (320.4)	Ber. C 78.72	H 6.29
	Gef. C 78.58	H 6.21

1-Methyl-6-hydroxy-8-keto-1.2.8.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzpyren (XVI)

In einer 50 ccm-Polyäthylenflasche werden 3.1 g XV mit 40 ccm wasserfreier Flußsäure übergossen. Die Lösung färbt sich sofort intensiv rot. Nach 15 Stdn. wird der Flußsäure-Überschuß mit Preßluft abgeblasen und der gelbe Rückstand vorsichtig mit wenig konz. Pottaschelösung versetzt. Mit einem Spatel werden alle Brocken sorgfältig zerkleinert. Nachdem die wässrige Phase über dem gelben Bodensatz gut alkalisch ist, läßt man letzteren 1 Stde. sich absetzen und saugt dann ab. Der Niederschlag wird zuerst mit verd. Natriumcarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen. Darauf wird er in einem Erlenmeyerkolben $1\frac{1}{4}$ Stdn. mit Wasser von 50° behandelt und dann abfiltriert. Das Filtrat ergibt nach dem Ansäuern 300 mg einer farbl. Substanz, die zum größten Teil anorganischer Natur ist. Der tiefgelbe Niederschlag wird $1\frac{1}{2}$ Stdn. bei $139^{\circ}/12$ Torr getrocknet und zeigt einen Rohschmp. von 305° .

Ausb. 2.7 g (92.2% d.Th.).

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Anisol liegt der Schmp. der dottergelben Kristalle bei 325° ; bei 290° färben sie sich dunkel; die Schmelze ist dunkelrot gefärbt und

steigt sofort im Röhrchen hoch.

5.092 mg Substanz	15.520 mg CO ₂	2.660 mg H ₂ O
4.525 mg Substanz	13.846 mg CO ₂	2.467 mg H ₂ O

C ₂₁ H ₁₈ O ₂ (302.4)	Ber. C 83.42	H 6.00
	Gef. C 83.20	H 5.85
	C 83.51	H 6.10

1-Methyl-3.4-benzpyren (XVII)

1.436 g XVI werden sehr sorgfältig mit 70 g Zinkstaub (RIEDEL DE HAEN; chemisch rein) vermischt. Die Mischung muß völlig homogen erscheinen und darf beim Zerreiben mit einem Spatel keine gelben Streifen von XVI mehr erkennen lassen. Sie wird in Portionen zu je 10 g unterteilt und in 7 schwerschmelzbare Reagenzgläser gegeben, die mit einem festen Wattebausch verschlossen werden. Jetzt wird unter langsamem Drehen in fast waagrechter Lage vorsichtig in der eben entleuchteten Bunsenflamme erhitzt. Sobald sich im kälteren Teil des Glases ein gelbbraunes Kondensat bildet, steigert man die Temperatur bis zur dunklen Rotglut und läßt nach etwa 1/2 Min. erkalten. Das Kondensat erstarrt dabei zum Teil und wird kristallin. Jetzt wird mit Aceton aufgefüllt und alle organische Substanz durch Umrühren mit einem Glasstab in Lösung gebracht. Nach dem Sammeln der Extrakte in einem Kolben wird noch zweimal mit Aceton extrahiert, wobei der Zinkstaub gut aufgerührt wird. Alle vereinigten Acetonextrakte werden filtriert; der nach dem Abziehen des Acetons verbleibende Rückstand wird in 30 ccm absol. Benzol gelöst und an 60 g bas. (kationotropes) Aluminiumoxyd (WOELM; Akt.Stufe I) adsorbiert. Eluiert wird mit 300 ccm einer Mischung Benzol/Petroläther (Sdp. 40 - 70°) (1:1) mit einer Geschwindigkeit von etwa 20 Tropfen pro Minute. Nach dem Abziehen der Solventien

verbleibt ein hellgelber, stark hellgrün fluoreszierender, fester Rückstand, der durch Sublimation in einer MikrosUBLIMATIONSbirne gereinigt wird. Die Ausbeute nach der Sublimation beträgt 380 mg (30% d.Th.). Der Rohschmp. ist unscharf und liegt bei etwa 130°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Ligroin (Sdp. 100-120°) haben die entstehenden langen, grüngelben Spieße auf dem Kofler-Heiztisch einen Schmp. von 158°.

W.O.DOYLE und G.H.DAUB [J.Amer.chem.Soc. 80, 5252 (1958)] geben für das Präparat einen Schmp. von 155 - 156° an.

3.783 mg Substanz	13.085 mg CO ₂	1.837 mg H ₂ O
4.528 mg Substanz	15.720 mg CO ₂	2.190 mg H ₂ O

C ₂₁ H ₁₄ (266.3)	Ber. C 94.70	H 5.30
	Gef. C 94.40	H 5.43
	C 94.75	H 5.41

α-[1-Hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyl-(1)]-propionsäure-äthylester (XX) (roh)

51 g grobe Zinkspäne werden mit verd.Natronlauge über-gossen. Nachdem kurz aufgeköcht wurde, wird die Lauge abgegossen und die Späne werden gut neutral gewaschen. Die mit Aceton nachgewaschenen und gut getrockneten Späne werden in einem 1 l-Kolben mit Anschützaufsatz, Tropf-trichter, Rückflußkühler und CaCl₂-Rohr mit 50 ccm absol. Benzol überschichtet. Dann wird ungefähr der sechste Teil einer Lösung von 102 g α-Tetralon (XVIII) und 151 g α-Brom-propionsäureäthylester (XIX) in 200 ccm absol. Benzol zuge-gaben. Nach kurzem Aufkochen auf dem Wasserbad kommt die Reaktion in Gang und das heiße Wasserbad wird entfernt. Die benzolische Keton-Ester-Lösg. wird mit einer solchen Geschwin-digkeit zugetropft, daß der Kolbeninhalt im Sieden bleibt.

Dies nimmt ungefähr 1 Stde. in Anspruch. Dann wird noch weitere 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, bis auch die letzten Zinkreste in Lösung gegangen sind. Nachdem der Kolbeninhalt erkaltet ist, wird auf ein Gemisch von 400 g Eis und 85 g (entspricht ungefähr 48 ccm) konz. Schwefelsäure gegossen. Verwendung von Eisessig anstelle von Schwefelsäure und nachheriges Waschen mit Kochsalzlösung und Ammoniak ergab bedeutend niedrigere Ausbeuten. Die organische Schicht wird abgetrennt und die wässrige zweimal mit Benzol extrahiert. Das Benzol wird abdestilliert, ohne vorher getrocknet zu werden. Der als Rückstand verbleibende rohe Hydroxyester wird ohne Destillation weiterverarbeitet. Nach dem Abziehen des restlichen Benzols im Wasserstrahlvak. verbleiben 169 g (97% d.Th.). Wegen nicht durchgeführter Fraktionierung wurde nicht analysiert.

α -[3.4-Dihydro-naphthyl-(1)]-propionsäure-äthylester (XXI)

169 g roher Ester XX werden mit 400 ccm 90-proz. Ameisensäure versetzt und 1 - 1 1/2 Stdn. im Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Die vorher tiefbraune Flüssigkeit bekommt jetzt einen kräftigen Grünstich. Nach dem Abkühlen wird unter Rühren in 1 l Wasser gegossen und die organische Schicht abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Äther extrahiert und die vereinigten organischen Phasen hintereinander mit Wasser, Natriumbicarbonat- und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand i.Vak. destilliert:

Sdp.₁₆ 169 - 171°; lichtbrechende, hellgelbe, bewegliche Flüssigkeit. Ausb. 91.8 g (57% d.Th. bezogen auf das eingesetzte α -Tetralon).

4.899 mg Substanz	14.100 mg CO_2	3.500 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (230.3)	Ber. C 78.23	H 7.88
	Gef. C 78.51	H 7.99

α -[Naphthyl-(1)]-propionsäure-äthylester (XXII)

23 g XXI werden in einem kleinen Rundkolben mit 3.2 g 0.1 Mol) gepulvertem Stangenschwefel versetzt. Nachdem ein Schliffsteigrohr aufgesetzt wurde, wird im Ölbad langsam erhitzt. Bei 180° beginnt die H₂S-Entwicklung, deren Entbindung durch ein Vakuumsiedesteinchen oder durch einen hineingetauchten dünnen Holzstab sehr erleichtert wird. Nachdem 1 Stde. bei etwa 200° gehalten wurde, tritt intensive Dunkelfärbung der Substanz ein und die H₂S-Entwicklung läßt etwas nach. Trotzdem wird noch weitere 2 Stdn. auf 200 - 210° erhitzt und zum Schluß noch 1/2 Stde. auf 240°. Die Gasentwicklung ist dann vollständig beendet. Der Kolbeninhalt wird anschließend der fraktionierten Destillation unterworfen. Nach einem geringen Vorlauf, der z.T. aus im Kühler kristallisierendem Schwefel besteht, geht bei 174.5 - 177°/13 Torr eine kräftig gelborange gefärbte, noch leicht nach H₂S riechende Flüssigkeit über. Im Gegensatz zu anderen ähnlichen Reaktionen beeinträchtigt der minimale Schwefelgehalt die nachfolgende LiAlH₄-Reduktion nicht.

Die Ausb. beträgt 19.3 g (84.5% d.Th.).

Bei größeren Ansätzen wurden diese jeweils unterteilt in Portionen zu je höchstens 30 - 40 g und in kleine 50 ccm-Kölbchen eingefüllt. Die Dehydrierung größerer Mengen in größeren Kolben nimmt längere Zeit in Anspruch und ergibt geringere Ausbeuten.

4.740 mg Substanz	13.685 mg CO ₂	3.020 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₅ H ₁₆ O ₂ (228.3)	Ber. C 78.92	H 7.06
	Gef. C 78.78	H 7.13

α -[Naphthyl-(1)]-propionsäure (XXIII)

1 g XII wird mit einer Lösung von 0.5 g Ätzkali in 5 ccm Methanol versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel vollständig abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen und ausgeäthert. Nach dem Ansäuern der wässrigen Lösung fällt ein gelbes Öl aus, das bald erstarrt. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther (1:1) schmelzen die farblosen Kristalle bei 149° , was mit dem von YOSHIRO OGATA, JIRO ISCHIGURO und YASUO KITAMURA [J.org.Chemistry 16, 239 (1951)] angegebenen Schmp. übereinstimmt.

α -[Naphthyl-(1)]-n-propanol (XXIV)

In einem mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler versehenen und durch CaCl_2 -Rohr gegen Luftfeuchtigkeit sorgsam geschützten 1 l-Dreihalskolben werden 6 g Lithiumaluminiumhydrid mit 400 ccm absol. Äther überschichtet und unter Rühren 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Darauf läßt man aus dem Tropftrichter die Lösg. von 30 g XXII in 200 ccm absol. Äther mit einer solchen Geschwindigkeit zutropfen, daß der vorgelegte Äther ständig im Sieden bleibt, was ungefähr 45 Min. in Anspruch nimmt. Nach Beendigung des Zutropfens erhitzt man auf dem Wasserbad noch 45 Min. zum gelinden Sieden. Der Kolbeninhalt wird mit Eis/Kochsalz gut gekühlt und dann werden 27 ccm Eiswasser vorsichtig und sehr langsam zugetropft. Hierbei entweichen aus dem Kühler größere Äthermengen (!). Unter weiterem Kühlen und Rühren tropft man dann noch eine eiskalte Mischung von 45 ccm konz. Schwefelsäure und 200 ccm Wasser zu. Dabei erfolgt Lösung des Hydroxydschlammes. Die wässrige Schicht wird im Scheidetrichter abgetrennt und zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Phasen werden zweimal mit verd. Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren

des Äthers wird der Rückstand der Hochvakuumdestillation unterworfen. Bei geringem Vor- und Nachlauf destilliert die Verbindung als fast farbloses, sehr viskoses Öl mit einem schwachen gelb-grünlichen Stich bei Sdp._{0.5} 140 - 142° über (Analyse a). Es hat einen charakteristischen Geruch und kristallisiert auch in sehr reinem Zustand erst nach wochenlangem Stehenlassen zu farblosen, sehr festen Tafeln. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Ligroin (Sdp. 100 - 120°) und nachfolgendem Trocknen während 1 Stde. bei 34°/12 Torr ergeben sich große, farblose Prismen vom Schmp. 53° (Analyse b). Im Laufe der Zeit tritt auch beim Aufbewahren in brauner Flasche eine Rosafärbung ein. Die Ausb. beträgt 22.3 g (92% d.Th.).

a) 5.047 mg Substanz	15.500 mg CO ₂	4.430 mg H ₂ O
b) 4.942 mg Substanz	15.180 mg CO ₂	3.380 mg H ₂ O

C ₁₃ H ₁₄ O (186.24)	Ber.	C 83.83	H 7.58
	Gef. a)	C 83.78	H 7.61
	b)	C 83.84	H 7.66

α -[Naphthyl-(1)]-n-propylbromid (XXV)

Eine Lösung von 37 g XXIV in 125 ccm absol. Benzol wird in einem mit Tropftrichter, Rührer, Anschützaufsatz, Thermometer, Rückflußkühler und CaCl₂-Rohr versehenen 250 ccm-Dreihalskolben durch Einbringen in ein Eiswasserbad gekühlt. Unter weiterem ständigen Kühlen und Rühren werden 40 g PBr₃, gelöst in 40 ccm absol. Benzol, innerhalb 30 Min. zugetropft (eine vorherige Behandlung des PBr₃ mit Phosphor-pentoxyd bewirkt eine geringe Steigerung der Ausbeute). Der Mischung wird sodann erlaubt, Raumtemperatur anzunehmen. Anschließend wird auf dem Wasserbad noch 2 1/2 Stdn. bei

60-75° (Innentemp.) gehalten. Dann wird auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt, die wässrige zweimal mit Benzol extrahiert und die vereinigten Benzolextrakte zweimal mit Natriumbicarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen. Nach kurzem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Benzol abgezogen, zuletzt i. Vak. Das entstandene Bromid siedet bei 130.5°/0.4 Torr. Die Ausbeute beträgt maximal 48.5% d.Th. Im obigen Versuch werden 24 g erhalten.

4.934 mg Substanz	11.340 mg CO_2	2.380 mg H_2O
10.520 mg Substanz	7.890 mg AgBr	

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Br}$ (249.2)	Ber. C 62.66	H 5.26	Br 32.07
	Gef. C 62.74	H 5.40	Br 31.92

β -[Naphthyl-(1)]-n-propyl-malonsäure-diäthylester (XXVI)

In einem 250 ccm-Kolben mit Anschützaufsatz, Tropftrichter, Rückflußkühler und CaCl_2 -Rohr werden 4.8 g Natrium in 45 ccm absol. Äthanol gelöst. Dann werden 35 ccm absol. Benzol und 40 g frisch dest. Malonsäurediäthylester zugegeben. Nachdem ungefähr 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt wurde, tritt Aufklärung der Flüssigkeit ein. Der Kolbeninhalt wird mit Eiswasser abgekühlt und 17.7 g XXV werden zugegeben. Der vor jeder Feuchtigkeit geschützte Kolbeninhalt wird nun 11 Stdn. auf 70 - 80° (Ölbad) und weitere 11 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 70 ccm verd. Salzsäure zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt, zweimal mit Benzol extrahiert und die vereinigten benzolischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen. Der nach dem Abziehen des Benzols verbleibende Rückstand wird der Hochvakuumdestillation unterworfen.

Bei 164 - 166°/0.1 Torr destillieren 17.3 g (75% d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit über. Im Vorlauf findet sich nicht umgesetzter Malonester.

4.861 mg Substanz	13.030 mg CO ₂	3.130 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₂₀ H ₂₄ O ₄ (328.4)	Ber. C 73.14	H 7.37
	Gef. C 73.18	H 7.21

β-[Naphthyl-(1)]-n-propyl-malonsäure (XXVII)

17.3 g XXVI werden mit einer Lösung von 11.5 g Ätzkali in 120 ccm Methanol versetzt. Nachdem 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt worden ist, ist bereits ein Teil des Kaliumsalzes ausgefallen. Das Methanol wird vollständig abdestilliert und der Rückstand nach dem Abkühlen in Wasser aufgenommen. Die alkalische wässrige Lösung wird einmal ausgeäthert und dann mit einer eiskalten Mischung konz. HCl/Wasser (1:1) angesäuert. Die ausgefallene Säure zeigt nach dem Trocknen im Exsiccator einen Rohschmp. von 142 - 143°.

Die Ausbeute beträgt 13.3 g (93% d.Th.).

Nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol, dem ein Tropfen Äther zugesetzt wurde, steigt der Schmp. auf 144°. Getrocknet wird 2 Stdn. bei 100°/12 Torr.

5.228 mg Substanz	13.505 mg CO ₂	2.800 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₆ H ₁₆ O ₄ (272.3)	Ber. C 70.57	H 5.92
	Gef. C 70.49	H 5.99

γ -[Naphthyl-(1)]-valeriansäure (XXVIII)

13.3 g XXVII werden in einem 100 ccm-Kolben im Ölbad langsam erhitzt. Gleich nach dem Zusammenschmelzen der Malonsäure, etwa bei $145 - 150^{\circ}$, beginnt eine starke CO_2 -Entwicklung. Ungefähr 45 Min. wird auf einer Temperatur von $165 - 170^{\circ}$ gehalten. Obwohl die Gasentwicklung schon fast beendet ist, wird zum Schluß noch 5 Min. auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen verbleibt eine klare, fast farblose, sehr viskose Substanz, die auch durch Reiben an der Glaswand nicht zur Kristallisation zu bringen ist. Erst nach starker Unterkühlung bilden sich farblose, sehr spröde Kristalle vom Schmp. 78° in Übereinstimmung mit W.E.BACH-MANN und R.O.EDGERTON [J.Amer.chem.Soc. 62, 2219 (1940)] ($78 - 80^{\circ}$). Nachdem einmal aus Ligroin (Sdp. $100 - 120^{\circ}$) umkristallisiert und 1 Stde. bei $56^{\circ}/12$ Torr getrocknet wird, liegt der Schmp. bei 79.5° . Ausb. 9.5 g (85% d.Th.)

Bei einem weiteren Versuch destillierte eine nicht zur Kristallisation zu bringende Probe bei Sdp._{0.05} $148 - 152^{\circ}$.

5.285 mg Substanz	15.265 mg CO_2	3.470 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (228.3)	Ber. C 78.92	H 7.06
	Gef. C 78.84	H 7.35

1-Keto-4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XXIX)

In einer 250 ccm-Polyäthylenflasche werden 14 g XXVIII (roh) mit 150 ccm wasserfreier Flußsäure versetzt. Beim Umschütteln tritt sofort eine intensive Braunorangefärbung auf. Nachdem zwei Tage bei Raumtemperatur stehengelassen wurde, bläst man die Flußsäure mittels Preßluft ab, wobei man zum Schluß das Reaktionsgefäß in ein $30 - 40^{\circ}$ warmes Wasserbad stellt. Den noch etwas schmierigen Rückstand

versetzt man vorsichtig mit etwas verd. Pottaschelösung und gibt noch 1 - 2 Spatelspitzen feste Pottasche hinzu. Nachdem man alle Brocken und schmierigen Klumpen gut zerkleinert und innig mit der Pottaschelösung vermischt und sich auch vom basischen Charakter des Reaktionsgutes überzeugt hat, bringt man alles in einen kleinen Scheidetrichter, gibt Äther hinzu und extrahiert damit dreimal. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen, zuletzt i. Vak. Der Rückstand kristallisiert zu einer recht harten, beige- bis hellbraunfarbenen Masse aus. Ausb. 12.0 g (93% d.Th.).

Der Rohschmp. liegt bei 77° ; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol und nachfolgendem einstündigen Trocknen bei $56^\circ/12$ Torr liegt der Schmp. der nunmehr farblosen Kristalle bei $82 - 83.5^\circ$, in Übereinstimmung mit W.E.BACHMANN und R.O.EDGERTON [J.Amer.chem.Soc. 62, 2219 (1940)] ($81.5 - 83^\circ$). Auch nach Sublimation bei 0.1 Torr und 200° Badtemperatur blieb der Schmp. konstant.

4.981 mg Substanz	15.675 mg CO_2	2.960 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$ (210.3)	Ber. C 85.68	H 6.71
	Gef. C 85.89	H 6.65

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von XXIX

Etwa 0.2 g XXIX werden in wenig Äthanol gelöst und mit überschüssiger äthanolischer Reagenzlösung des 2.4-Dinitro-phenylhydrazins einige Minuten zum Sieden erhitzt. Schon während des Erhitzens kristallisieren scharlachrote Nadeln aus, die nach dem Abfiltrieren und Trocknen bei etwa 265° schmelzen; bereits oberhalb 200° tritt eine Braunschwarzfärbung ein. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Pyridin und nachfolgendem 1 1/2 stündigen Trocknen bei

100°/11 Torr liegt der Schmp. der leicht zum Verfilzen neigenden dünnen Nadelchen bei 267°.

4.827 mg Substanz	11.420 mg CO ₂	1.940 mg H ₂ O
2.968 mg Substanz	0.395 ccm N ₂ (27°/730 mm)	

C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₄ (390.4)	Ber. C 64.60	H 4.65	N 14.35
	Gef. C 64.58	H 4.50	N 14.54

1-Keto-2-hydroxymethylen-4-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XXX)

In einem 250 ccm-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und CaCl₂-Rohr werden zu 3 g käuflichem Natriummethylat 10 ccm absol. Benzol gegeben. Nachdem 5 Min. bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird innerhalb von 5 - 10 Min. eine Lösung von 3 g Ameisensäureäthylester (Sdp. 54°) in 25 ccm absol. Benzol zugetropft. Die dabei stattfindende Reaktion ist exotherm. Nach der Zugabe wird der Kolbeninhalt mit Eiswasser gekühlt und die Luft durch Stickstoff verdrängt. Unter fortwährendem kräftigen Rühren und Kühlen wird eine Lösung von 3 g XXIX in 20 ccm absol. Benzol innerhalb von 20 Min. zugetropft, wobei ein Farbwechsel von Gelb über Grün nach Braun auftritt. Jetzt wird noch 5 Stdn. unter weiterer Kühlung gerührt. Dann wird durch Zugabe von 30 ccm Wasser zersetzt, wobei ein Farbumschlag nach Rot eintritt. Die organische Schicht wird abgetrennt, einmal mit Wasser und einmal mit verd. Natronlauge gewaschen. Die wässrigen Lösungen des Natriumsalzes der entstandenen Hydroxymethylenverbindung werden vereint, zweimal mit Äther gewaschen und langsam unter Rühren in eine Mischung konz. Salzsäure/Eis (1:2) eingetropft. Das sich dabei in fester Form abscheidende hellbraune Endprodukt sieht nach dem Abfiltrieren und Trocknen wie Sand aus und ist fast rein.

Ausb. 3.2 g (91% d.Th.) vom Schmp. 104.5°.

Durch Sublimation (bei 0.07 Torr und einer Ölbadtemp. von 180-200°) und nachfolgendes Umkristallisieren aus Äthanol erhöht sich der Schmp. der jetzt rein gelben Substanz auf 107°.

Die FeCl_3 -Reaktion ist wie die von IX:

Eine methanolische Lösung der Hydroxymethylenverbindung, die mit einer ebenfalls methanolischen Lösung von Eisen-III-chlorid versetzt wird, zeigt eine klare Grünfärbung.

Die Reinigung durch Sublimation erweist sich hier von besonderem Wert, da wegen einer geringen Menge intensiv unkeulfärbender Begleitstoffe eine außerordentlich wirksame Reinigung fast ohne jeglichen Substanzverlust erreicht wird. Wird oberhalb 200° sublimiert, so wird das Gelb etwas rotstichig, ebenso am Ende der Sublimation.

4.922 mg Substanz	14.575 mg CO_2	2.620 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (238.3)	Ber. C 80.64	H 5.92
	Gef. C 80.82	H 5.96

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von XXX

Eine äthanolische Lösung von etwa 0.2 g XXX wird mit überschüssiger äthanolischer Reagenzlösung des 2.4-Dinitro-phenylhydrazins versetzt und einige Minuten aufgeköcht. Die ausfallenden violettroten Kristalle werden abgesaugt und bei 100°/11 Torr 1 1/2 Stdn. getrocknet; Rohschmp. 207°.

Nachdem einmal aus Benzol und zweimal aus Toluol umkristallisiert wird, erhöht sich der Schmp. auf 215°.

Blaustichig-dunkelrote Kristalle.

4.689 mg Substanz	10.820 mg CO_2	1.820 mg H_2O
3.130 mg Substanz	0.373 ccm N_2 (26°, 731 mm)	

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ (418.4)	Ber. C 63.15	H 4.34	N 13.39
	Gef. C 63.35	H 4.37	N 13.08

χ -[5.7-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyliden-(1)]-crotonsäure-methylester (XXXIV)

In einem mit Rührer und Rückflußkühler versehenen 1 l-Dreihalskolben werden 45 g Zinkspäne, die nach dem Waschen mit verd. Salzsäure, Wasser und Aceton bei 100° sorgfältig getrocknet wurden, mit 110 ccm absol. Benzol überschichtet. Dazu werden 3 g Sublimat gegeben und der Kolben dann 1/2 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen. Jetzt werden 43 g χ -Brom-crotonsäuremethylester (XXXII) und 42 g 5.7-Dimethyl-tetralon-(1) (XXXI) in einem Gemisch aus 110 ccm absol. Äther und 30 ccm absol. Benzol gelöst und auf einmal zu dem Zink gegeben. Das Dazufügen eines Jodkristalls beschleunigt meist die nun folgende Reaktion. Der gesamte Kolbeninhalt wird jetzt 1 1/2 Stdn. unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Nach 15 Min. trübt sich die über dem Zink befindliche Flüssigkeit, bald darauf färbt sie sich grün und nach 3/4 Stde. gelb. Außerdem hat sich ein feiner weißer Niederschlag gebildet. Nach 1 1/2 Stdn. werden wiederum 22 g wie oben beschrieben vorbehandeltes Zink und 13.5 g χ -Brom-crotonsäuremethylester auf einmal zugegeben. Diese Zugabe wird jeweils nach 1 1/2 Stdn. noch zweimal wiederholt. Die oben beschriebenen Farbänderungen wiederholen sich nur noch einmal bei der ersten Zugabe. Während der gesamten Zeit wird das Rühren und Rückfließen fortgesetzt. Nach der letzten Zugabe wird noch 3 Stdn. gerührt und unter Rückfluß erhitzt, dann wird der Kolbeninhalt abgekühlt und auf Eis gegossen. Nachdem mit Essigsäure angesäuert wurde, wird mit Äther extrahiert. Die Benzol/Äther-Phase wird zuerst dreimal mit 5-proz. wässrigem Ammoniak und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und dem Abziehen der Solventien verbleibt ein rötlicher, zähflüssiger Rückstand von 85 g. Dieser wird 1 Stde. mit 50 ccm Acetylchlorid unter Rückfluß erhitzt. Dann wird alles in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet.

Nach dem Abdestillieren des Äthers - zuletzt i. Vak. - wird der Rückstand der Destillation unterworfen. Nach einem geringen Vorlauf, der u.a. unverändertes Tetralon XXXI enthalten dürfte, destilliert bei $187-188^{\circ}/0.3$ mm XXXIV als sehr viskoses, zitronengelbes, fast geruchloses Öl über, das außerordentlich langsam zu erstarren beginnt. Rohausbeute: 39 g (62 % d.Th.).

Versetzt man den durch intensives Reiben mit einem Glasstab erhaltenen Kristallbrei mit einigen Tropfen Petroläther (Sdp. $40-60^{\circ}$), so läßt sich XXXIV abfiltrieren. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol und nachfolgendem Trocknen bei $60^{\circ}/12$ Torr liegt der Schmp. der farblosen Prismen bei 78° .

3.842 mg Substanz	10.144 mg CO ₂	2.424 mg H ₂ O
C ₁₇ H ₂₀ O ₂ (256.3)	Ber. C 79.65	H 7.86
	Gef. C 79.51	H 7.79

γ -[5.7-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyliden-(1)]-crotonsäure (XXXV)

In einem 25 ccm-Kolben wird 1 g XXXIV mit einer Lösung von 1 g Ätzkali in 5 ccm Wasser und 5 ccm Äthanol 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Ohne das Erhitzen zu unterbrechen wird dann der Rückflußkühler entfernt und nach kurzer Zeit ist der Alkohol verdampft. Die zurückbleibende alkalische, wässrige Lösung wird nach dem Abkühlen mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt, mit Äther extrahiert, filtriert und unter Rühren zu einer Mischung aus wenig halbkonz. Salzsäure und Eis getropft. Die sofort ausfallende farblose Säure XXXV wird abfiltriert und schmilzt nach dem Trocknen bei $207-211^{\circ}$. Ausbeute 0.7 g (75 % d.Th.).

Man kann aus 66-proz. Essigsäure oder aus 80-proz. Methanol umkristallisieren. Nach einmaligem Umkristallisieren mit

und zweimaligem ohne Zusatz von Tierkohle und nachfolgendem Trocknen bei 130°/12 Torr liegt der Schmp. der langen, leicht gelblichen Spieße bei 212°.

4.895 mg Substanz	14.525 mg CO ₂	3.390 mg H ₂ O
4.511 mg Substanz	13.118 mg CO ₂	3.040 mg H ₂ O

C ₁₆ H ₁₈ O ₂ (242.3)	Ber. C 79.31	H 7.49
	Gef. C 79.55	H 7.61
	C 79.36	H 7.54

k-[5.7-Dimethyl-naphthyl-(1)]-buttersäuremethylester (XXXVI)

5 g fein pulverisiertes XXXIV werden in einem kleinen 10 ccm-Schliffkolben mit 280 mg 30-proz. Pd/C (DEGUSSA) vermischt und nach Aufsetzen eines Schliff-Steigrohrs im Salzbad 4 Stdn. auf 280-290° erhitzt. Die Luft war vorher durch Stickstoff verdrängt worden. Nachdem man (ebenfalls unter N₂) hat abkühlen lassen, wird Äther zugegeben. Durch Umschwenken und Erhitzen auf dem Wasserbad wird das entstandene Reaktionsprodukt in Lösung gebracht. Man filtriert vom Katalysator ab und wäscht ihn noch einigemal mit Äther. Die vereinigten Ätherlösungen werden getrocknet und der Äther abdestilliert, zuletzt i.Vak. Da der viskose, aromatisch riechende Rückstand auch durch Unterkühlen und Anreiben nicht fest zu erhalten ist, unterwirft man ihn der Vakuumdestillation.

Die bei Sdp._{0.05} 154-155° übergehende hellgelbe, zähflüssige Fraktion kristallisiert nach etwa 24 Stdn. z.T. aus.

Die Ausbeute beträgt 4.2 g (84 % d.Th.). Durch Reiben mit dem Glasstab wird das gesamte Reaktionsprodukt fest.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol und nachfolgendem Trocknen bei 100°/12 Torr schmelzen

die dünnen,verfilzten,farblosen Nadelchen bei 158°.

4.720 mg Substanz	13.757 mg CO ₂	3.186 mg H ₂ O
3.831 mg Substanz	11.240 mg CO ₂	2.803 mg H ₂ O

C ₁₇ H ₂₀ O ₂ (256.3)	Ber. C 79.65	H 7.86
	Gef. C 79.55	H 7.55
	C 80.07	H 8.18

γ -[5.7-Dimethyl-naphthyl-(1)]-buttersäure (XXXVII) (aus XXXIV)

Nach dem bei der Darstellung von XXXV beschriebenen Verfahren wird 1 g XXXVI verseift. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen wird 0.8 g (85 % d.Th.) XXXVII gewonnen mit einem Roh-Schmp. von 157 - 160°.

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus 70-proz. Methanol und nachfolgendem Trocknen bei 130°/12 Torr schmelzen die farblosen,länglichen Prismen bei 161°. (Siehe auch S.122). Ab 140°/12 Torr sublimiert XXXVII in langen Frismen, die sich zu Sternchen zusammenlagern.

5.095 mg Substanz	14.795 mg CO ₂	3.360 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₆ H ₁₈ O ₂ (242.3)	Ber. C 79.31	H 7.49
	Gef. C 79.28	H 7.38

α -[5.7-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyliden-(1)]-bernsteinsäure-monoäthylester (XXXIX)

In einem 250 ccm-Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler mit Trockenrohr und Tropftrichter versehen ist, werden 4.3 g Kalium unter Rühren und Erhitzen in 80 ccm absol. tert.-Butanol gelöst. Dieses nimmt ungefähr 2 Stdn. in Anspruch. Jetzt wird auf Raumtemp. abgekühlt, wobei sich ein dicker Brei bildet. Nachdem die Luft im Kolben durch Stickstoff verdrängt worden ist, wird zu dem Kolbeninhalt innerhalb weniger Minuten unter Rühren eine Mischung aus 17.5 g Tetralon XXXI und 26 g Bernsteinsäurediäthylester (XXXVIII), beide gelöst in 20 ccm absol. tert.-Butanol, hinzugegeben. Dabei färbt sich das Reaktionsprodukt goldbraun. Nachdem etwa 40 Min. unter Rückfluß erhitzt worden ist, vertieft sich die Farbe nach dunkelbraun. Man läßt über Nacht stehen, gießt anderntags durch ein Haarsieb, um etwaige noch vorhandene Kaliumreste zu entfernen und säuert dann mit verd. Salzsäure an. Das Butanol/Wasser-Gemisch wird darauf i. Vak. abgezogen. Der breiige Rückstand wird dann in Äther aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Waschwässer werden noch einmal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden intensiv mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung extrahiert (mindestens viermal). Die vereinigten wässrigen Lösungen werden einmal mit Äther gewaschen. Nachdem durch Durchsaugen von Luft die letzten Ätherreste entfernt worden sind, läßt man unter Rühren in ein Eis/verd. HCl-Gemisch eintropfen. Ein sich abscheidendes hellbraunes Öl wird bald fest und kann abfiltriert werden. Die Festsubstanz wird in etwa 100 ccm Wasser aufgeschlämmt. Nachdem alle Brocken sorgfältig zerstoßen worden sind, wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Der in einer Rohausbeute von 22 g (73% d. Th.) anfallende graubraune Halbester schmilzt bei 100-101°.

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus 60-proz. Methanol und nachfolgendem 1-stdg. Trocknen bei 80°/12 Torr schmelzen die farblosen Kristalle bei 106-107°.

4.273 mg Substanz	11.180 mg CO ₂	2.790 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₈ H ₂₂ O ₄ (302.4)	Ber. C 71.50	H 7.33
	Gef. C 71.41	H 7.30

β-[5.7-Dimethyl-3.4-dihydro-naphthyl-(1)]-propionsäure (XL)
und β-[1-Hydroxy-5.7-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyl-
(1)]-propionsäure-lacton (XLI)

Ein Gemisch aus 21.5 g rohem Halbester XXXIX, 150 ccm Eisessig, 75 ccm konz. Salzsäure und 110 ccm Wasser wird 4 1/2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich ein braunes Öl ab, das beim längeren Stehanlassen kristallisiert. Die Mischung wird i. Vak. auf etwa 1/4 bis 1/3 des Anfangsvolumens konzentriert und dann in Äther aufgenommen. Der Ätherextrakt wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Nachdem aus dem so erhaltenen wässrigen Extrakt die letzten Ätherreste durch Luftdurchsaugen entfernt worden sind, wird durch Ansäuern mit verd. Salzsäure XL in Freiheit gesetzt. Die zuerst schmierig ausfallende Säure wird bald fest und kann abgesaugt werden. Es werden 2.5 g (15% d.Th.) einer hellbraunen Substanz erhalten, die einen Rohschmp. von 111,5 - 113° besitzt.

Nachdem zweimal aus 60-proz. Methanol und einmal aus 50-proz. Essigsäure umkristallisiert und anschließend 1 Stde. bei 56°/12 Torr getrocknet worden ist, schmelzen die farblosen Prismen bei 127-128°.

4.820 mg Substanz	13.832 mg CO ₂	3.317 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₅ H ₁₈ O ₂ (230.3)	Ber. C 78.23	H 7.88
	Gef. C 78.31	H 7.70

Die nach dem Extrahieren mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutrale Ätherlösung wird über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers verbleiben 13 g Lacton XLI (80% d.Th.) mit einem Rohschmp. von 85° .

Nachdem dreimal aus Petroläther (Sdp. $40-60^\circ$) umkristallisiert und 1 Stde. bei $56^\circ/12$ Torr getrocknet worden ist, schmelzen die farblosen Blättchen bei 89° . Ein geringer Rest der Substanz schmilzt jeweils erst bei 92° .

4.657 mg Substanz	13.318 mg CO_2	3.285 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (230.3)	Ber. C 78.23	H 7.88
	Gef. C 78.05	H 7.89

γ -[5.7-Dimethyl-naphthyl-(1)]-buttersäure (XXXVII) (aus XL)

3.2 g rohe Säure XL werden zu einem Gemisch aus 5 ccm absol. Äther, 2 ccm frisch destilliertem Thionylchlorid und 1 Tropfen absol. Pyridin gegeben, das sich in einem 250 ccm-Kolben befindet, der mit Rückflußkühler und Trockenrohr versehen ist. Nachdem man ungefähr $1/2$ Stde. bei Raumtemp. hat stehen lassen (zwischendurch einigemal umschütteln!), ist alle Festsubstanz gelöst. Es wird noch kurze Zeit auf dem Wasserbad (Temp. $\leq 40^\circ$!) erhitzt, um die Reaktion zu vervollständigen. Hierauf werden die Lösungsmittel abgezogen. Jetzt wird 5 ccm absol. Benzol zugegeben und i.Vak. abgezogen, bis das Manometer 12 Torr anzeigt. Das jetzt vorliegende Säurechlorid XLII wird nicht isoliert, sondern gleich in 10 ccm absol. Äther gelöst und unter Rühren zugetropft zu einer Diazomethanolösung, die nach bekannter Weise aus 5 g Nitrosomethylharnstoff bereitet wird. Nach Beendigung des Zutropfens wird noch 2 Stdn. bei $0-5^\circ$ Außentemp. gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Dann werden die

Solventien abdestilliert und der Rückstand in 40 ccm absol. Methanol gelöst. Die Lösung wird auf 55-60° erwärmt und in kleinen Anteilen mit ungefähr 400 mg Ag₂O versetzt. Nach dem Aufhören der N₂-Entwicklung wird noch 15 Min. gerückflußt. Dann werden die Solventien abdestilliert, zuletzt i.Vak. Der entstandene ~~J~~-[5.7-Dimethyl-3.4-dihydronaphthyl-(1)]-buttersäure-methylester (XLIII) fällt an als Rohprodukt (2.8 g) in Form einer bräunlichen, breiigen Flüssigkeit.

XLIII wird anschließend mit 0.32 g Schwefel versetzt und im Ölbad erhitzt: 1 Stde. bei 180-190°, dann noch 2 Stdn. bei 210° und zum Schluß noch 15 Min. bei 240°. Nach dem Erkalten wird mit viel Äther versetzt, mit Tierkohle aufgekocht und filtriert. Der Äther wird abdestilliert, zuletzt i.Vak., der Rückstand mit einer Lösung von 1.5 g Ätzkali in 20 ccm Methanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, filtriert und mit Äther extrahiert. Die letzten Ätherreste werden durch Luftdurchsaugen entfernt. Sodann wird die wässrige Lösung des Kaliumsalzes in ein Eiswasser/HCl-Gemisch unter Rühren eingetropft. Es fallen 1.5 g grau-beiger Substanz aus, die abfiltriert und getrocknet werden; der Rohschmp. liegt bei 140°. Nachdem viermal aus 80-proz. Methanol umkristallisiert wurde, davon zweimal unter Zusatz von Tierkohle, schmelzen die farblosen Kristalle bei 160-161°. Sie ergeben keine Schmelzpunktsdepression mit der aus XXXIV dargestellten Säure. Die Ausbeute [über vier Stufen hinweg, bezogen auf XL] beträgt 44%.

4.958 mg Substanz	14.387 mg CO ₂	3.167 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₆ H ₁₈ O ₂ (242.3)	Ber. C 79.31	H 7.49
	Gef. C 79.19	H 7.14

1-Keto-6.8-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XLV)

3.1 g XXXVII werden in einer Polyäthylenflasche mit 40 ccm wasserfreier Flußsäure übergossen, wobei XXXVII in Lösung geht und sich das Ganze intensiv braunorange färbt. Nachdem etwa 24 Stdn. stehengelassen wurde, wird nach den bei der Darstellung von VIII gemachten Angaben aufgearbeitet. Nach dem Abziehen des Benzols, das hier anstelle von Äther als Lösungsmittel verwendet wird, verbleiben 2.5 g (81% d.Th.) einer braunen, kristallinen Substanz mit einem Rohschmp. von 120° . Nach der Sublimation bei $130-140^{\circ}/0.03$ Torr wird noch zweimal aus 70-proz. Äthanol umkristallisiert. Aus dem Filtrat fallen große, nahezu quadratische, farblose Tafeln aus, die im polarisierten Licht des Mikroskops leuchtende Interferenzfarben zeigen; Schmp. $127,5 - 128,5^{\circ}$.

4.180 mg Substanz	13.15 mg CO ₂	2.63 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	--------------------------

C ₁₆ H ₁₆ O (224.3)	Ber. C 85.68	H 7.19
	Gef. C 85.85	H 7.04

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von XLV

Etwa 0.1 g XLV werden durch Erhitzen mit Äthanol in Lösung gebracht und mit einem Überschuß an äthanolischer 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Reagenzlösung versetzt. Obwohl nach einigen Sekunden schon ein leuchtend roter Niederschlag ausfällt, wird noch einige Minuten aufgeköcht. Dann wird abfiltriert und getrocknet; Rohschmp. 288° (Zers.).

Nachdem dreimal aus Xylol umkristallisiert worden ist, schmelzen die jetzt zinnoberroten Stäbchen, die sich spontan zu Sternchen und Fächern zusammenlagern, nach 3-stdg. Trocknen

bei 130°/12 Torr bei 297° (im geschlossenen Röhrchen).

4.684 mg Substanz	11.259 mg CO ₂	2.200 mg H ₂ O
2.722 mg Substanz	0.337 ccm N ₂	(29°/721 mm)

C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄ (404.4)	Ber. C 65.33	H 4.99	N 13.86
	Gef. C 65.60	H 5.24	N 13.27

1-Keto-2-hydroxymethylen-6.8-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XLVI)

Die Darstellung von XLVI verläuft im ersteren Teil analog der von IX. In einem 250 ccm-Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Tropftrichter und Trockenrohr, werden 6.0 g käufliches CH₃ONa in 20 ccm absol. Benzol aufgeschlämmt. Nachdem 5 Min. bei Raumtemp. gerührt worden ist, werden innerhalb von 15 Min. 6.0 g Ameisensäureäthylester in 50 ccm absol. Benzol unter Rühren zugetropft. Die Luft im Kolben wird durch trocknen Stickstoff verdrängt und der Kolben mit Eiswasser gekühlt. Unter forwährendem Rühren und Kühlen werden 6.5 g XLV, gelöst in 50 ccm absol. Benzol, innerhalb von 45 Min. zugetropft; im Gegensatz zu IX resultiert keine Lösung. Das Reaktionsgemisch ist bräunlichgelb, der entstandene Niederschlag gelblichgrau. Auch nach dem jetzt folgenden weiteren 5-stdg. Rühren bei Außenkühlung tritt keine Farbveränderung auf. Dann wird durch langsames Zugabe von etwa 60 ccm kaltem Wasser zersetzt. Das entstandene Na-Salz von XLVI löst sich nicht in Wasser bzw. nur zu einem geringen Teil. Das über der wässrigen Aufschlämmung befindliche Benzol wird dekantiert. Erstere wird hierauf noch einmal mit Benzol ausgeschüttelt, um etwa noch vorhandenes Keton vom entstandenen Reaktionsprodukt abzutrennen. Nachdem auch dieses Benzol dekantiert worden ist, wird die

wässrige heterogene Phase mit verd. H_2SO_4 angesäuert. Die braune wässrige Lösung wird ausgiebig mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte werden kurz über Na_2SO_4 getrocknet; dann wird das Benzol abdestilliert, zuletzt i.Vak. Der braune Rückstand wird nach dem Anreiben sofort fest. Er ist hellgelb gefärbt und von außerordentlich harter und spröder Konsistenz.

Der Rohschmp. liegt meistens bei $86 - 88^\circ$ (siehe unten: XLVIa), die Ausbeute beträgt 7.3 g (entspricht 100% d.Th.). Aus Äthanol bilden sich hellgelbe Stäbchen, die sich schnell zu Rosetten zusammenfügen. In reiner Form, d.h. nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol mit nachfolgendem Trocknen bei $65^\circ/12$ Torr liegt der Schmp. bei $92 - 93.5^\circ$. Wurde die Rohsubstanz bei $130^\circ/0.1$ Torr sublimiert, dann war nur noch einmaliges Umkristallisieren notwendig, um Analysenreinheit zu erzielen.

XLVI entsteht bei unserer Darstellungsweise in zwei enantiotropen Modifikationen:

Modifikation XLVIa: Schmp. $92 - 93.5^\circ$ (aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)
Farbe: leuchtend hellgelb;
schwer löslich in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$;
+ methanol. FeCl_3 : dunkelgrün-oliv;
entsteht als Rohprodukt oder
aus XLIIb durch Erhitzen über den
Schmp. hinaus oder durch Aufbewahren
von XLIIb an der Luft

Modifikation XLVIb: Schmp. $119.5 - 121.5^\circ$ (aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)
Farbe: fast farblos, leichter Gelbstich;
ziemlich löslich in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
(besser als XLIIa);
+ methanol. FeCl_3 : dunkelgrün-braun;
entsteht als Rohprodukt oder im
Verlauf des Umkristallisierens als
Begleitsubstanz von XLIIa (im Filtrat)

XLVla scheint die stabilere Modifikation zu sein. XLVib konnte nicht analysenrein dargestellt werden.

4.279 mg Substanz	12.715 mg CO ₂	2.410 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₇ H ₁₆ O ₂ (252.3)	Ber. C 80.92	H 6.39
	Gef. C 81.11	H 6.30

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von XLVla

Eine äthanolische Lösung von etwa 0.2 g XLVla wird mit überschüssiger äthanolischer 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Reagenzlösung versetzt und einige Minuten aufgeköcht. Die reichlich ausfallenden dunkelroten Kristalle werden abgesaugt und zweimal aus Pyridin umkristallisiert. Nach dem Erkalten bilden sich jeweils ungleichmäßig geformte dünne dunkelrote Spieße. Die Substanz besitzt keinen definierten Schmelzpunkt. Selbst beim schnellen Erhitzen im zugeschmolzenen Röhrchen sintert sie nur und zersetzt sich langsam, ohne zu schmelzen. Gibt man das zugeschmolzene Röhrchen bei einer Temperatur, die über 320° liegt, in den Kupferblock, so schmilzt die Substanz augenblicklich.

4.673 mg Substanz	10.865 mg CO ₂	1.970 mg H ₂ O
3.498 mg Substanz	0.402 ccm N ₂ (24°; 732 mm)	

C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₅	Ber. C 63.88	H 4.66	N 12.96
	Gef. C 63.43	H 4.72	N 12.75

1.2-[1'.2'-Diaza-cyclopentadieno-(1.1':2.3')]-
6.8-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XLVII)

Die Darstellung geschieht analog der von X. Nach dem Verdampfen des Äthanols kristallisiert XLVII spontan aus. Nach Zugabe von viel 60-proz. Methanol wird abfiltriert. Die farblosen, verfilzten Nadelchen, die sich merklich gut in kaltem Methanol lösen, schmelzen bei 250 - 252.5° unter Braunfärbung. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Xylol und nachfolgendem 3-stdg. Trocknen bei 130°/12 Torr liegt der Schmp. im geschlossenen Röhrchen bei 253 - 254° (unter gelblich-brauner Färbung).

4.588 mg Substanz	13.790 mg CO ₂	2.610 mg H ₂ O
2.967 mg Substanz	0.308 ccm N ₂ (29°; 721 mm)	

C ₁₇ H ₁₆ N ₂ (248.3)	Ber. C 82.22	H 6.50	N 11.28
	Gef. C 82.04	H 6.37	N 11.21

1-Keto-2-(3-keto-5-carbomethoxy-pentyl)-6.8-dimethyl-
1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XLVIII)

Die Darstellung geschieht analog der des 3-Methyl-Homologen XIII. 2.5 g XLVI werden in einem mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Trockenrohr versehenen 250 ccm-Dreihalskolben in 100 ccm absol. Benzol gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 25 mg Na in 100 ccm absol. Methanol versetzt. Hierauf wird die Luft im Kolben durch Stickstoff verdrängt und der Kolbeninhalt auf 5-10° (Innentemp.!) abgekühlt. Unter Rühren und weiterem Kühlen werden jetzt 4 g Vinyl-(β-carbomethoxy-äthyl)-keton (XII), gelöst in einer Mischung aus 10 ccm absol. Methanol und 10 ccm absol. Benzol und mit einer

Spatelspitze Hydrochinon versetzt, innerhalb von 45 Min. zugetropft. Die Temperatur während des Eintropfens beträgt 5-6°. Nach Beendigung läßt man noch 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Dann wird mit Wasser zersetzt, mit Kochsalz gesättigt und dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit verd. KOH und einmal mit Wasser gewaschen. Darauf werden - nach dem Trocknen über Na_2SO_4 - die Solventien abgezogen. Der bräunliche, viskose Rückstand wird mit fester Kohlensäure stark unterkühlt und kalt mit wenig absol. Äther versetzt. XLVIII läßt sich anreiben und fällt sofort aus. Nachdem jetzt noch einmal kurz stark unterkühlt wurde, wird schnell abfiltriert und mit wenig ebenfalls tief unterkühltem absol. Äther nachgewaschen. Ausb. 3.1 g (85% d.Th.); nahezu farblose Kristalle. Rohschmp. 86 - 89°.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol (davon einmal unter Zusatz von Tierkohle) und nachfolgendem 1-stdg. Trocknen bei 60°/12 Torr schmelzen die farblosen Kristalle bei 92 - 92.5°.

Sie zeigen im polarisierten Licht des Mikroskops leuchtende Interferenzfarben.

4.500 mg Substanz	12.430 mg CO_2	2.840 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (366.4)	Ber. C 75.38	H 7.15
	Gef. C 75.40	H 7.07

2-Keto-8.10-dimethyl-2.3.4.4a.5.6-hexahydro-chrysen-essigsäure-(1) (XLIX)

Die Kondensation von XLVIII zu XLIX geschieht analog der schon früher beschriebenen Darstellung der 2-Keto-5-methyl-2.3.4.4a.5.6-hexahydro-chrysen-essigsäure-(1) (XV). Da XLVIII jedoch praktisch unlöslich in Methanol ist, werden 2.4 g davon in

einem 250 ccm-Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter und Trockenrohr versehen ist, in 40 ccm absol. Benzol gelöst. Innerhalb von 15 Min. werden 155 mg Natrium, gelöst in 20 ccm absol. Methanol unter Rühren bei Raumtemp. zugetropft. Nach der ersten Zugabe tritt sofort eine kräftige Farbvertiefung nach Rot ein. Nach der Beendigung des Zutropfens wird noch 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Dann werden die Solventien i. Vak. bei einer Wasserbadtemp. von höchstens 30-40° abdestilliert (bei höherer Temp. fällt ein stark verfärbtes Rohprodukt an!). Der erhaltene lockere, hellbraune Rückstand ist in Wasser unlöslich (bei der Darstellung von XV hatte sich noch ungefähr ein Drittel in Wasser gelöst). Er wird mit halbkonz. HCl versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt; dabei tritt leichtes Zusammenklumpen ein. Nach dem Erkalten wird mit Benzol versetzt und alles intensiv geschüttelt. Dabei geht ungefähr die Hälfte der Substanz in Lösung. Die Benzollösung wird abgetrennt und einmal mit Tierkohle aufgeköcht. Nach dem Abziehen des Benzols verbleiben 1.2 g einer beigen Substanz vom Schmp. 200-203°. Die nicht in Benzol lösliche Substanz wird abfiltriert und getrocknet; 0.9 g vom Schmp. 211-214°; fast farblos. Gesamtausbe. 2.1 g (96% d. Th.).

Aus beiden Substanzen lassen sich durch Umkristallisieren aus 66-proz. Essigsäure farblose Kristalle vom Schmp. 215° gewinnen.

4.797 mg Substanz	13.849 mg CO ₂	2.861 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₂₂ H ₂₂ O ₃ (334.4)	Ber. C 79.01	H 6.63
	Gef. C 78.79	H 6.67

2'.4'-Dimethyl-6-hydroxy-8-keto-1.2.8.9.10.10a-hexahydro-
3.4-benzpyren (L)

Der saure Ringschluß von XLIX zu L geschieht analog dem von XV zu XVI.

1.7 g XLIX werden in einer 50 ccm-Polyäthylenflasche mit 20 ccm wasserfreier Flußsäure übergossen. Die Lösung färbt sich sofort intensiv rot. Nach 18-stdg. Stehenlassen wird der Flußsäure-Überschuß mit Preßluft abgeblasen und der Rückstand mit konz. Pottaschelösung neutralisiert. Da er außerordentlich schlecht filtrierbar ist, wird er zentrifugiert, mit Wasser kurz aufgeköcht und dann abgesaugt. Nach dem Trocknen schmilzt die bräunlichgelbe Substanz bei $316-322^{\circ}$. Ein Teil wird für die Analyse sorgfältig im Achatmörser zerrieben und darauf einige Zeit mit 80-proz. Essigsäure aufgeköcht, um etwaige nicht umgesetzte Säure XLIX in Lösung zu bringen. Dann wird heiß abgesaugt und mit viel heißem Wasser nachgewaschen, um die letzten beim Ringschluß entstandenen anorganischen Begleitstoffe zu entfernen. Hierauf wird einmal aus Anisol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert und einmal aus n-Butanol. Nach 3-stdg. Trocknen bei $150^{\circ}/12$ Torr schmelzen die eidottergelben Stäbchen im geschlossenen Röhrchen bei $347-348.5^{\circ}$. Das Röhrchen wird zweckmäßig erst in den 300° heißen Kupferblock eingebracht. Beim Schmelzpunkt steigt die intensiv rote Schmelze im Röhrchen hoch.

4.608 mg Substanz

14.120 mg CO_2

2.570 mg H_2O

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (316.4)

Ber. C 83.51

H 6.37

Gef. C 83.61

H 6.24

2'.4'-Dimethyl-3.4-benzpyren (LI)

Die Darstellung geschieht analog der des 1-Methyl-homologen (XVII).

1.5 g rohes, im Mörser feinst zerriebenes Ketophenol L werden innigst mit 70 g Zinkstaub p.A. (Merck) vermischt und gleichmäßig auf 7 schwerschmelzbare Reagenzgläser verteilt, die mit einem Wattebausch verschlossen werden. Unter langsamem Drehen wird vorsichtig im eben entleuchteten Bunsenbrenner erhitzt. Sobald aus dem L/Zinkpulver-Gemisch die ersten grünlichgelben Dämpfe aufsteigen, wird mittels eines weiteren bereitgestellten Bunsenbrenners, der mit maximaler Luftzufuhr arbeitet, in fast waagrechter Lage unter stetigem Drehen auf Rotglut erhitzt. Wenn das Reaktionsgemisch dabei zusammenbackt, muß es durch vorsichtiges Schütteln zum Zerbröckeln gebracht werden, damit der entstehende Kohlenwasserstoff möglichst schnell den heißen Reaktionsraum verlassen kann. Die Ausbeute erwies sich als von dieser Manipulation abhängig. Als ebenfalls ausbeutesteigernd erweist sich eine gewisse Vorsicht bei dem 1 - 1 1/2 Min. andauernden Verweilen in der Rotglut des zweiten Bunsenbrenners. Trifft die heiße Flamme auf den bereits aus der Reaktionsmischung herausdestillierten Kohlenwasserstoff, der sich etwa 3 cm oberhalb dieser an der Reagenzglaswand niederschlägt, so wird er fast immer augenblicklich durch Verkohlung zerstört.

Nach dem Abkühlen wird einmal mit Aceton und mindestens dreimal mit Benzol extrahiert. Die orangebraune Lösung zeigt bei bestimmter Verdünnung eine starke Blaufluoreszenz. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittelgemisches wird in wenig Benzol gelöst und an 50 g bas. Aluminiumoxyd (WOELM; Akt. Stufe I) angetragen. Eluiert wird ebenfalls mit Benzol; es reichen 80 ccm, um 440 mg einer zitronengelben, kristallinen Substanz von den sie begleitenden, stark gefärbten Verunreinigungen zu trennen. Der Rohschmp. liegt bei 203-205°; Ausb. 440 mg (33% d.Th.).

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Ligroin und nachfolgendem Trocknen bei 130°/12 Torr schmelzen die intensiv gelb

gefärbten Rauten bei 212.5° . Eine nachfolgende Dehydrierung mit Pd/C erweist sich auch hier - genau wie bei der Darstellung von XVII - als nicht notwendig, da Wasserstoff mit Sauerstoff in der genau erforderlichen stöchiometr.Menge für die Bildung von Wasser vorhanden sind und eine nahezu quantitative Dehydrierung erzielt wird.

Zur Darstellung einer etwas größeren Menge für den Tierversuch wurden 9 g L mit 450 g Zinkstaub vermischt und in 48 Reagenzgläsern der Zinkstaubdestillation unterworfen. Nach der wie oben beschriebenen Aufarbeitung wurde in 150 ccm Benzol gelöst und an 175 g Al_2O_3 chromatographiert. Die ~~zuerst~~ die Säule verlassenden 400 ccm Benzol enthielten 2.6 g L mit einem Rohschmp. von 197° . Mit weiteren 700 ccm Benzol konnten nur noch 10 mg eluiert werden. Durch Umkristallisieren aus Ligroin wurde die erforderliche Analysenreinheit erzielt; Ausb. 33.2 % d.Th.

4.898 mg Substanz	16.940 mg CO_2	2.570 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}$ (280.3)	Ber. C 94.25	H 5.75
	Gef. C 94.32	H 5.87

B-[Pyrenoyl-(3)]-propionsäuremethylester (LIII)

Eine Mischung aus 30 g B-[Pyrenoyl-(3)]-propionsäure, 150 ccm Methylalkohol und 9 ccm konz. Schwefelsäure wird 4 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt den Kolbeninhalt auf Eiswassertemperatur ab, zerkleinert den festen gelben Kristallkuchen, der sich am Boden des

Kolbens abgesetzt hat, vorsichtig mit einem Spatel und saugt den ganzen Niederschlag ab. Da der Ester in kaltem Methanol fast unlöslich ist, kann das dunkelbraun gefärbte Filtrat verworfen werden.

LIIV erhält man in zitronengelben Kristallen in einer Ausbeute von 30.5 g (97% d.Th.); Rohschmp. 105 - 107.5°.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Athanol und anschließend 1-stdg. Trocknen bei 80°/12 Torr liegt der Schmp. der leuchtend gelben Stäbchen bei 109-110° (W.E.BACHMANN, M.CARMACK und S.R.SAFIR^{90c}) geben 108-108.5° an).

4.987 mg Substanz	14.540 mg CO ₂	2.380 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₂₁ H ₁₆ O ₃ (316.3)	Ber. C 79.73	H 5.10
	Gef. C 79.56	H 5.34

2-Methyl-5-[pyrenyl-(3)]-hexan-diol-(2.5) (LIIV)

In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen 250 ccm-Dreihalskolben wird aus 4.6 g Magnesium-Spänen und 31 g Methyljodid in 150 ccm absol. Äther eine Grignardlösung bereitet. Dazu wird innerhalb von 30 Min. unter Rühren eine Lösung von 8 g LIIV in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben. Die Tropfgeschwindigkeit wird so gewählt, daß der Äther bzw. im weiteren Verlauf der Reaktion das Äther/Tetrahydrofuran-Gemisch leicht rückflußt. In der zweiten Hälfte der Reaktionszeit bilden sich zwei Schichten aus, eine untere braune und eine obere hellgelbe. Nach beendetem Zutropfen wird der gesamte Kolbeninhalt noch 3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Dabei scheidet sich im unteren Teil des Kolbens ein fester Kuchen ab. Nach

dem Erkalten wird unter Außenkühlung vorsichtig mit eiskalter verd.Essigsäure zersetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt, die wässrige wird nach dem Sättigen mit Kochsalz zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einigemal mit gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, bis sie gegen LERCK-Universalindikator-Papier neutral reagieren. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 werden die Solventien i.Vak. abgezogen. Die Temperatur des Wasserbades soll dabei nicht viel höher als bei $25-30^\circ$ liegen.

Der etwa 10 g betragende viskose Rückstand, der sich auch durch Anreiben nicht kristallin erhalten läßt, wird in 200 ccm Benzol gelöst und auf eine Säule von 200 g bas.(kationotropem) Aluminiumoxyd WOELM der Akt.Stufe I gegeben. Eluiert wird mit Essigsäureäthylester. Nach einem farblosen, ganz schwach fluoreszierenden Vorlauf kann eine leicht gelb gefarbte Fraktion aufgefangen werden. Der Nachlauf ist wiederum nicht gefärbt.

Die Mittelfraktion wird wie folgt weiterverarbeitet:

Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. bei Raumtemp. wird mit Äther versetzt und mit Aceton/Trockeneis scharf unterkühlt. Dabei fallen 4.2 g einer leicht gelbstichigen Substanz aus. Die Ausbeute an LIV beträgt 50% d.Th.; der Rohschmp. des so erhaltenen Diols liegt bei $118 - 120^\circ$.

Nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol/Ligroin (1:1) und nachfolgendem 1-stdg. Trocknen bei $80^\circ/12$ Torr schmelzen die farblosen Kristalle bei 123° .

3.833 mg Substanz

11.637 mg CO_2

2.507 mg H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (332.4)

Ber. C 83.10

H 7.28

Gef. C 82.85

H 7.31

2.2.5-Trimethyl-5-[pyrenyl-(3)]-tetrahydrofuran (LV)

Aus 4.8 g Magnesium, 28 g Methyljodid in 160 ml absol. Äther und 8 g Ester LIII wird 2-Methyl-5-[pyrenyl-(3)]-hexan-diol-(2.5) (LIV) dargestellt. Der nach dem Abziehen der Solventien verbleibende rote, zähflüssige Rückstand wird wie folgt der Dehydratisierung unterworfen: Er wird in 50 ccm Eisessig gelöst und mit 50 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure versetzt, wobei sich nach kurzer Zeit ein fester Kuchen bildet. Im 50° warmen Wasserbad wird jetzt noch 1 Stde. unter zeitweiligem Umschütteln erwärmt. Dann wird abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die stark blau fluoreszierende Chloroform-Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen und zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Dann wird zweimal mit Natriumsulfitlösung gewaschen, was eine kräftige Farbaufhellung bewirkt; zum Schluß noch einmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und einmal mit Wasser. Dann wird die jetzt tiefgelb bis grünbraun aussehende Chloroform-Lösung über CaCl_2 getrocknet und an basischem Aluminiumoxyd (VOELM; Akt.Stufe I) chromatographiert. Die in der Säule auf Al_2O_3 aufgetragene Substanz verfärbt sich bei Bestrahlung durch Sonnenlicht, sodaß das Trennrohr mit einer Papiermanschette versehen werden muß.

Eluiert wird mit absol.Chloroform.Nach sehr wenig Vorlauf verläßt LV als fast farblose, stark fluoreszierende Fraktion die Säule. Nach dem Abziehen des Chloroforms verbleibt ein sehr viskoser leicht rötlicher Rückstand, der in der Kälte glashart wird. Er wird mit etwas Petroläther (Sdp. 40-60°) versetzt, sodaß sich ungefähr die Hälfte der Substanz löst, und über Nacht stehengelassen. Anderntags hat sich LV in Form fast farbloser Kristalle (mit leichtem Grüntich) abgesetzt und kann abgesaugt werden. Es wird mit eiskaltem Petroläther nachgewaschen, bis die Waschflüssigkeit farblos ist. Nach dem Trocknen an der Luft schmilzt die Substanz bei 73-76°. Ausb. 2.8 g. LV ist nicht sublimierbar und löst sich in

fast allen üblichen organischen Lösungsmitteln. Es kann aus Methanol umkristallisiert werden. Quantitativ sind die Kristalle jedoch erst nach 10-12 Stdn. ausgefallen.

Aus einer weiteren Fraktion, die schwach grünlich gefärbt ist und nur noch schwach fluoresziert, können nach dem Abziehen des Solvens noch weitere 0.6 g LV gewonnen werden mit einem Rohschmp. von 70-74°. Noch weitere, intensiv gelb gefärbte und nicht fluoreszierende, durch Chromatographie erhaltene Fraktionen können verworfen werden.

Gesamtausb. 3.4 g (42.5% d.Th.).

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol und 1-stäg. Trocknen bei 56°/12 Torr schmilzt die Substanz bei 79-81°.

4.867 mg Substanz	15.655 mg CO ₂	3.100 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₂₃ H ₂₂ O (314.4)	Ber. C 87.86	H 7.05
	Gef. C 87.81	H 7.13

1'.4'.4'-Trimethyl-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-3.4-benzpyren (LVIA)
und 1'.3'.4'-Trimethyl-3.4-benzpyren (LVIB)

In einem 50 ccm-Polyäthylenfläschchen wird 1 g LIV mit 20 ccm wasserfreier Flußsäure übergossen und etwa 24 Stdn. stehengelassen. Beim Mischen der Partner entsteht sofort eine tiefviolette Farbe. Nach Beendigung der Reaktion wird die Flußsäure mit Preßluft abgeblasen. Der Rückstand wird vorsichtig mit konz. Pottaschelösung neutralisiert und in Benzol aufgenommen. Nach dem Abziehen des Benzols verbleibt eine grasgrüne Flüssigkeit, die sich mit einem Glasstab zu einem Brei unreiben läßt. Nach dem Versetzen mit Petroläther kann das Reaktionsprodukt abgesaugt werden. Es wird intensiv mit eiskaltem Petroläther gewaschen und mit einigen Tropfen Aceton nachgewaschen. Der Rohschmp. der in einer Ausbeute

von 80% d.Th. anfallenden lindgrünen Prismen beträgt 188 - 192°. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Äthanol/Benzol (2:1 bis 3:1) und nochmaliges Umkristallisieren aus Benzol läßt sich der Schmp. auf 196-197° steigern.

4.461 mg Substanz	15.284 mg CO ₂	2.491 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

[LVIIa: C ₂₃ H ₂₂ (298.4)	Ber. C 92.57	H 7.43]
---	--------------	---------

LVIIb: C ₂₃ H ₁₈ (294.4)	Ber. C 93.84	H 6.16
	Gef. C 93.50	H 6.24

1'.3'.4'-Trimethyl-3.4-benzpyren (LVII) (= LVIIb)

50 mg des rohen Komponentengemisches LVI, das nach dem Umkristallisieren schon zum größten Teil aus LVIIb (=LVII) besteht, wird innigst mit 7 mg 10-proz. Pd/C vermischt und 1 Stde. auf 320° (Salzbad) erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Rückstand einigemal mit Benzol ausgekocht. Die Benzollösung wird bis auf etwa 10 ccm eingedampft; diese Lösung wird an Al₂O₃ bas. I (WOELM) chromatographiert und die erste Fraktion weiterverarbeitet. Der nach dem Abziehen des Benzols verbleibende grünlichgelbe Rückstand wird mit wenig Petroläther versetzt. Nach einiger Zeit können 25 mg orangefarbene Kristalle abgesaugt werden. Nachdem in einer MikrosUBLimationsbirne bei 190-200°/0.02 Torr sublimiert und anschließend einmal aus Ligroin und einmal aus Benzol umkristallisiert und 1 Stde. bei 125°/12 Torr getrocknet wird, liegt der Schmp. der leuchtend gelben Prismen bei 199°.

3.836 mg Substanz	13.238 mg CO ₂	2.187 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₂₃ H ₁₈ (294.4)	Ber. C 93.84	H 6.16
	Gef. C 94.18	H 6.37

2-Keto-4a-carbomethoxy-1.2.3.4.4a.4b.5.6-octahydro
chrysen-essigsäure-(1) (LIX)

0.5 g der nach E.BUCHTA und W.BAYER⁵¹⁾ dargestellten 2-Keto-4a-carbomethoxy-2.3.4.4a.5.6-hexahydro-chrysen-essigsäure-(1) (LVIII) werden in 75 ccm heißem, absol. Äthanol gelöst. Beim langsamen Abkühlen der Lösung fällt LVIII nicht wieder aus. Dann werden 0.5 g frisch zubereiteter "WOODWARD-Katalysator" (PdO/SrCO_3)¹⁰²⁾ zugegeben. Hydriert wird bei 40° und Normaldruck in der Schüttelente. Nach etwa 2 1/2 - 3 Stdn. ist die berechnete Menge Wasserstoff (36 ccm) aufgenommen. Der Palladiumschwamm und das SrCO_3 werden jetzt abfiltriert und noch zweimal mit heißem Äthanol nachgewaschen. Nach dem Abdestillieren des Äthanol - zuletzt i.Vak. - verbleibt ein grünlichgrauer, viskoser Rückstand, der bald fest und glasig wird. Er wird mit wenig 66-proz. Essigsäure aufgeköcht. Beim Erkalten fällt LIX allmählich aus. Durch langsame Zugabe von Wasser in kleinen Portionen wird eine quantitative Ausfällung erreicht; der Rohschmp. liegt bei 170°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol, davon einmal unter Zusatz von Tierkohle, und einmaligem Umkristallisieren aus 66-proz. Essigsäure und nachfolgendem 1-stdg. Trocknen bei 120°/12 Torr schmelzen die farblosen Kristalle bei 175°.

3.904 mg Substanz	10.255 mg CO_2	2.152 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (366.4)	Ber. C 72.11	H 6.05
	Gef. C 71.70	H 6.16

6.8-Diketo-10a-carbomethoxy-1.2.6.7.7a.7b.8.9.10.10a-decahydro-3.4-benzpyren (LX)

1.7 g LIX werden in einer Polyäthylenflasche mit 30 ccm wasserfreier Flußsäure übergossen und 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach dem Mischen der Komponenten färbt sich die Lösung sofort intensiv orangerot. Dann wird - wie schon früher beschrieben - die Flußsäure mit Preßluft abgeblasen und der Rückstand neutralisiert. Nach dem Absaugen des entstehenden grüngrauen Niederschlages wird intensiv mit Wasser und dann mit Methanol gewaschen; dabei geht eine tiefgelb gefärbte Substanz in Lösung, die nach dem Aufarbeiten und der Schmp.-Bestimmung als Nebenprodukt erkannt und verworfen wird. Das Hauptprodukt wird wieder in Wasser aufgeschwemmt und kurz aufgekocht. Der extrem feine, jetzt hellgrüne Niederschlag wird zentrifugiert und getrocknet. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus n-Butanol und anschließendem Trocknen schmelzen die gelblich-lindgrünen Kristalle bei 220° ; beim weiteren Aufheizen wird die Substanz im Schmp.-Röhrchen wieder halbfest, um dann bei etwa 260° endgültig zu schmelzen; klare, tiefrote Schmelze.

3.985 mg Substanz	11.094 mg CO ₂	2.041 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₂₂ H ₂₀ O ₄ (348.4)	Ber. C 75.84	H 5.79
	Gef. C 75.97	H 5.73

3'-Carbäthoxy-4'-keto-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-3.4-benzpyren (LXVII)

In einem 1 l-Dreihalskolben, der mit Rührer, Trockenröhrchen, Gaseinleitungsrohr und Tropftrichter versehen ist, werden 8.3 g käufliches Natriummethylat in 100 ccm absol. Benzol suspendiert. Dazu wird unter Rühren eine Lösung von 20 g

Oxalsäurediäthylester (LXV) in 50 ccm absol. Dioxan gegeben. Unter stetigem Einleiten von trockenem Stickstoff wird jetzt 1/2 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Dann wird - ebenfalls bei Raumtemp. und unter Einleiten von Stickstoff, aber jetzt unter heftigem Rühren - innerhalb von 6 Stdn. eine Lösung von 24 g LXIV in 450 ccm absol. Benzol und 225 ccm absol. Dioxan zutropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird noch 3 Stdn. gerührt; dann wird auch der Stickstoffstrom abgestellt und man läßt jetzt 24 Stdn. stehen.

Anderntags wird mit Wasser zersetzt und die über der wässrigen Phase stehende Benzolschicht so oft mit Wasser ausgeschüttelt, bis sie farblos bleibt. Zuletzt wird die Benzolphase noch einmal mit verd. Pottaschelösung ausgeschüttelt; die vereinigten wässrigen Lösungen werden noch einmal mit Benzol extrahiert und jetzt langsam unter Rühren in ein Eis/Salzsäure-Gemisch eingetropft. Der entstehende rötlichgelbe Niederschlag wird in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und einmal mit Tierkohle aufgekocht und filtriert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 28.5 g eidottergelb gefärbtes 3'-Glyoxylsäure-äthylester-4'-keto-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-3.4-benzpyren (LXVI)

Es wird sofort mit der halben Gewichtsmenge (14 g) Weichglaspulver fein vermengt und im Ölbad auf 180° erhitzt. Unter öfterem Umrühren wird ungefähr 1 1/2 - 2 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Dann läßt man abkühlen und extrahiert ausgiebig mit Aceton. Die vereinigten Acetonlösungen werden mit Tierkohle aufgekocht und abfiltriert. Nach dem Einengen auf ungefähr 50 - 70 ccm wird die abgekühlte Acetonlösung unter Rühren langsam mit Wasser versetzt. Dabei fällt LXVII aus; zuerst fein und amorph, aber schon bald kristallin, besonders in der Kälte. Nachdem auch bei erneutem Zusatz von Wasser die Flüssigkeitsschicht klar bleibt, kann abgesaugt und getrocknet werden.

Rohausb. 18 g (59 % d.Th.); Schmp. 124° .

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus n-Butanol (davon am Anfang einmal unter Zusatz von Tierkohle) und nachfolgendem 1-stdg. Trocknen bei 100°/12 Torr schmelzen die grünlich-gelben Kristalle bei 135°.

4.370 mg Substanz 12.875 mg CO₂ 1.995 mg H₂O

C ₂₃ H ₁₈ O ₃ (342.4)	Ber. C 80.68	H 5.30
	Gef. C 80.41	H 5.10

3'-Carbäthoxy-3'-[3-keto-butyl -]-4'-keto-1',2'.3'.4'-tetrahydro-3.4-benzpyren (LXIX)

In einem 250 ccm-Dreihalskolben (versehen mit Rührer, Tropftrichter, Trockenröhrchen) werden 3.3 g (0.01 Mol) LXVII unter Rühren in 60 ccm absol. Dioxan gelöst. Dazu werden 1.5 g (0.02 Mol) Methyl-vinyl-keton (LXVIII) gegeben. Innerhalb einiger Minuten wird eine Lösung von 60 mg Natrium in 30 ccm absol. Methanol unter kräftigem Rühren zugetropft. Anschließend wird noch 7 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und dann 30 Stdn. stehengelassen.

2 Stdn. nach Beendigung des Zutropfens der Natriummethylatlösung scheidet sich aus der bald immer dunkelbrauner werdenden Lösung ein gelber Niederschlag ab. Nach Beendigung der Reaktion wird dieser vor dem Zersetzen abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet: 1.5 g hellgelbe Kristalle vom Rohschmp. 188 - 191°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus n-Butanol schmelzen die lanzettförmigen, gelben Kristalle bei 197 - 198.5°; sie sind analysenrein.

Das dunkelbraune Filtrat des Reaktionsgemisches wird jetzt mit Wasser versetzt, mit Kochsalz gesättigt und mit Chloroform erschöpfend extrahiert; die Chloroformlösung wird mit verd. KOH-Lösung und mit Wasser gewaschen. Sie wird über

Na_2SO_4 getrocknet; dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, zuletzt i.Vak. Der braune, schmierige Rückstand wird beim Anreiben fest. Ausb. 1.5 g; Rohschmp. 168 - 178°.

Durch Umkristallisieren aus n-Butanol unter Zusatz von Tierkohle kann die notwendige Reinheit (Schmp. 197-198.5°) erzielt werden. Gesamtausb. an LXIX: 3 g (75 % d.Th.).

4.637 mg Substanz	13.326 mg CO_2	2.376 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (412.5)

Ber. C 78.62

H 5.86

Gef. C 78.43

H 5.73

[6'-Keto-1'.2'.6'.7'.8'.8a'-hexahydro-naphtho]-
[3'.4':3.4]-pyren (LXX)

1.6 g LXIX werden in 75 ccm Dioxan gelöst und zum Sieden erhitzt. Jetzt werden 1.6 g KOH in 75 ccm Wasser gelöst und siedendheiß zu der rückflussenden Dioxanlösung gegeben. Dabei tritt etwas Farbvertiefung auf. Nach wenigen Minuten fallen bereits gelbe Kristalle aus. Nachdem das Ganze 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt worden ist, wird nach dem Abkühlen in Wasser gegossen, wobei ein grünlich-grauer amorpher Niederschlag entsteht, der mit konz. Salzsäure versetzt und auf etwa 40-45° erhitzt wird. Dabei wird die Substanz kristallin, sinkt zu Boden und kann nach einigen Stunden abgesaugt werden; nach dem Trocknen schmilzt sie bei 200-210°. Sie wird noch dreimal aus n-Butanol umkristallisiert (zweimal unter Zusatz von Tierkohle) und schmilzt dann nach 2-stäg. Trocknen bei 130°/12 Torr bei 237 - 239° (im zuge-schmolzenen Röhrchen). Leuchtend gelbe Kristalle; Ausbeute

nahezu quantitativ, wenn LXIX in reiner Form eingesetzt wird.

4.583 mg Substanz	14.980 mg CO ₂	2.310 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₂₄ H ₁₈ O (322.4)	Ber. C 89.41	H 5.63
	Gef. C 89.20	H 5.64

Naphtho-[3'.4' : 3.4]-pyren (LXXII)

In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen 250 ccm-Dreihalskolben werden 300 mg LiAlH₄ in 40 ccm absol. Tetrahydrofuran suspendiert und 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird eine Lösung von 350 mg LXX in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Bald nach dem Beginn des Zutropfens färbt sich der Kolbeninhalt beige und darauf intensiv dunkelgrau bis schwarz. Nachdem alles LXX zugegeben worden ist, wird noch 15 Min. bei Raumtemp. gerührt und dann 3 Stdn. unter fortwährendem Rühren unter Rückfluß erhitzt. Während dieser Zeit ist das Reaktionsgemisch kräftig marineblau gefärbt. Beim Erkalten verschwindet diese Färbung wieder. Die jetzt gelb gefärbte, trübe Lösung wird vorsichtig, zuerst mit Wasser und dann mit verd. Schwefelsäure zersetzt (siehe auch Darstellg. von XXIV). Das Reaktionsprodukt wird in viel eiskaltes Wasser gegossen und in Chloroform aufgenommen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das [6'-Hydroxy-1'.2'.6'.7'.8'.8a'-hexahydro-naphtho]-[3'.4': 3.4]-pyren (LXXI) fällt als bräunlicher, schmieriger, bald erstarrender Rückstand an, der sofort weiterverarbeitet wird.

Der etwa 350 mg betragende Rückstand wird mit einem Spatel im Inneren des Kolbens vorsichtig zerdrückt und mit 40 - 50 mg 10-proz. Pd/C innigst vermischt. Dann wird ein Schliff-

Steigrohr aufgesetzt, die Luft im Kolben durch N_2 ersetzt und 1 1/2 Stdn. unter dauerndem Überleiten von Stickstoff in einem 320° heißen Salzbad dehydriert.

Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt vorsichtig zerstoßen und herausgekratzt; alles wird möglichst quantitativ in eine Soxhlet-Hülse übergeführt und 4 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird noch einmal mit Tierkohle aufgeköcht, abfiltriert und zuletzt abdestilliert.

Zur Reinigung mittels Säulenchromatographie wurde nach drei verschiedenen Methoden gearbeitet:

- a) Rückstand (LXXII) wird in etwa 50 ccm heißem Benzol aufgenommen, abgekühlt und an Al_2O_3 bas. I (WOELM) adsorbiert.
Kann nur sehr schwer mit Benzol eluiert werden, geringe durchgelaufene Mengen fallen nach dem Verlassen der Säule im Benzol schon wieder aus; deshalb Zusatz von 5 % Essigester. Erste Fraktion (bis zum Heranrücken der gelben Front) enthält etwa 150 mg nahezu reines LXXII; Rohschmp. $274 - 278^\circ$. Die folgenden Fraktionen enthalten nur noch äußerst geringe Mengen LXII, die stark verschmutzt sind.
Ausb. 47 % d.Th. (bezogen auf LXX.)
- b) Substanz (LXXII) wird in etwa 30 ccm $CHCl_3$ an Al_2O_3 bas. I (WOELM) adsorbiert und auch mit $CHCl_3$ eluiert. Keine deutliche Trennung in Zonen innerhalb der Säule. Erste Fraktion verschmutzt; nur schwer zur Kristallisation zu bringen.
- c) Substanz (LXXII) wird in 50 ccm Xylol gelöst und an Al_2O_3 bas. I (WOELM) adsorbiert; schwache Wanderung. Eluiert mit Xylol/Essigester (97:3);

gute Zonenbildung. Nach dem Durchlaufen von 5-10 ml Xylol erscheint bereits leicht sauberer Kohlenwasserstoff.

Der nach den Methoden a) bzw. c) erhaltene Kohlenwasserstoff ist nach einmaligem Umkristallisieren aus Xylol analysenrein. Im zugeschmolzenen Röhrchen, das bei etwa 250° in den Kupferblock gebracht wird, schmilzt der Kohlenwasserstoff bei 278° (nach 2-stdg. Trocknen bei $130^{\circ}/12$ Torr). Die orangegelb gefärbten Rauten zeigen im polarisierten Licht des Mikroskops leuchtende Interferenzfarben. Eine sehr verdünnte Lösung in Benzol bzw. Xylol fluoresziert leuchtend grün.

4.417 mg Substanz	15.425 mg CO ₂	1.830 mg H ₂ O
4.633 mg Substanz	16.215 mg CO ₂	2.010 mg H ₂ O

C ₂₄ H ₄₄ (302.5)	Ber. C 95.33	H 4.67
	Gef. C 95.34	H 4.64
	C 95.51	H 4.88

A n h a n g
=====

UV-Absorptionsspektren

Von elf innerhalb dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurde ein UV-Spektrum aufgenommen. Zum Vergleich mit der Substanz XI wurde das UV-Spektrum des DIELS'schen Kohlenwasserstoffes aufgenommen. Zur Aufnahme aller Spektren diente ein SPEKTRALPHOTOMETER ZEISS/OPTON mit Monochromator M4Q (Quarzoptik). Als Abszisse wurde die Wellenlänge (m/μ) und als Ordinate die dekadische Extinktion E aufgetragen. Aus der Definition der Durchlässigkeit

$$D = \frac{I}{I_0} = 10^{-E}$$

und dem BOUGUER-LAMBERT-BEERSchen Gesetz ergibt sich dann die dekadische Extinktion

$$E = \epsilon \cdot c \cdot d = \log \frac{I_0}{I}$$

(I_0 = Intensität des eintretenden Lichtes

I = Intensität des austretenden Lichtes)

Mit Ausnahme der Verbindung LXXII wurde in allen Fällen als Lösungsmittel 96-proz. reines Athanol verwendet. Die Messungen erfolgten gegen das reine Lösungsmittel, jeweils bei einer Schichtdicke von $d = 1$ cm. Die Konzentration aller Lösungen betrug $5.6 \mu g/cm$. Die genaue Lage der Banden wurde aus den großformatigen Originalkurven abgelesen und ist in den folgenden Tabellen zu finden, in denen jeweils "chromophor-analoge" Gruppen zusammengefaßt sind.

a) Vergleich der UV-Absorptionsspektren

- von 1.) 3.4-Benzpyren (3)
 2.) 1-Methyl-3.4-benzpyren (XVII)
 3.) 2'.4'-Dimethyl-3.4-benzpyren (II)
 4.) Gemisch LVI von 1'.3'.4'-Trimethyl-3.4-benzpyren (LVib) und 1'.4'.4'-Trimethyl-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-3.4-benzpyren (LVia)
 5.) 1'.3'.4 -Trimethyl-3.4-benzpyren (LVII)

Vergleich der charakteristischen Banden: λ_{max} -Werte in m/ μ
 (Bathochrome Verschiebung bei steigender Methylierung)

Banden:	a1) unsubst.	a2) mono-	a3) di-	a4) tri-	a5) tri-
	Abb.21	Abb.17	Abb.18	Abb.19	Abb.20
	403				
	384.5	387.5	390	397.5	398.75
	363.6	367.5	370	377	377.5
	347	350	352.5	360	358.75
	330				
	296.5	298	299	302	302
	284	286	287	291	291
	274				
	265.5	266	268	268	268
	254	255	258	260	259
		228.5	229		
	225	222	222.5	225	225.5

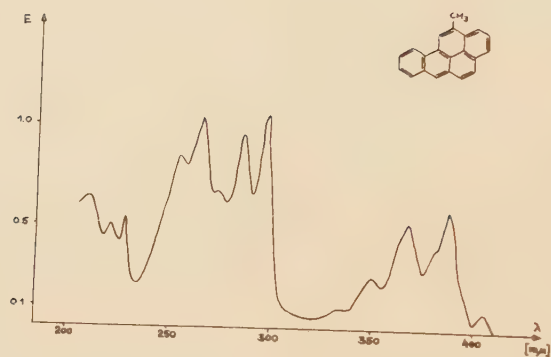


Abb. 17

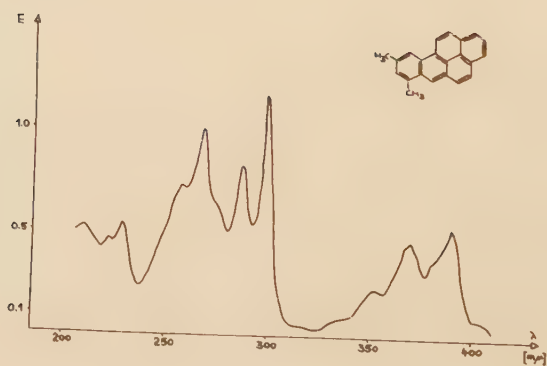


Abb. 18

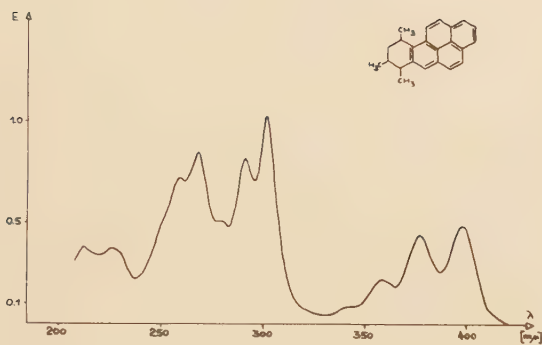


Abb. 19

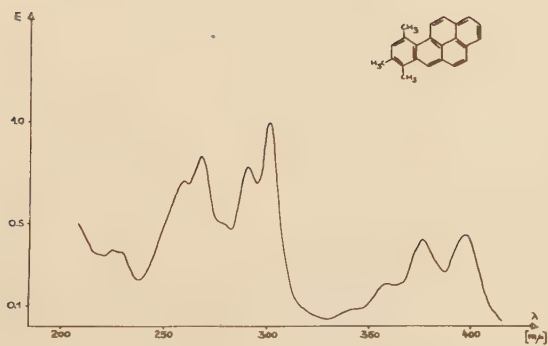


Abb. 20

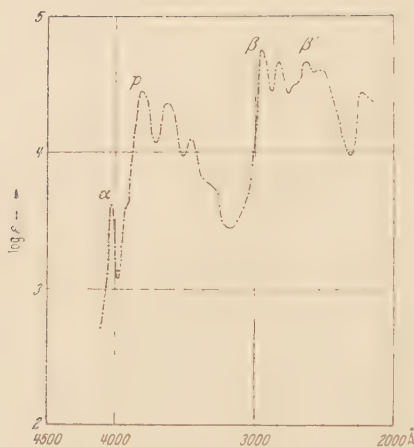


Abb. 88. Absorptionsspektrum des 3,4-Benzopyrens in Alkohol. [Nach W. V. MAYNEORD u. E. M. F. ROE; Proc. Roy. Soc. London (A) 152, 323 (1935).] Lage der Banden in Å: α , 4030; β , 3845; p , 3636, 3470, 3300; β' , 2965, 2843, 2740, 2655, 2540; β'' , 2250.

Abb. 21

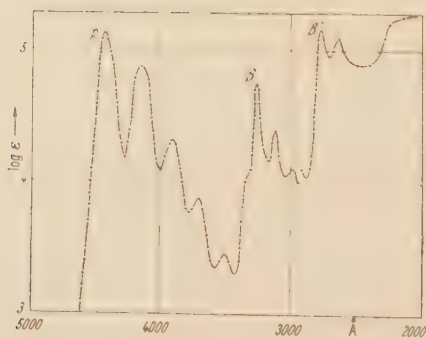


Abb. 103. Absorptionsspektrum des Peropyrens in Alkohol, unter $\log \epsilon = 3.7$ in Benzol. [Nach E. CLAR; B. 76, 462 (1943).] Lage der Banden in Alkohol in Å: p , 4365, 4100, 3860, 3660; β , 3235, 3090, 2950; β' , 2770, 2640. Lage der Banden in Benzol in Å: p , 4435, 4155, 3920, 3710, 3520; β , 3200, 3120, 2990.

Abb. 22

b) Vergleich der UV-Absorptionsspektren

- von 1.) Naphtho-[3'.4':3.4]-pyren (LXXII)
 2.) Peropyren
 3.) Naphtho-[2'.3':3.4]-pyren (7)

Vergleich der charakteristischen Banden: $\lambda_{\max}$ -Werte in m μ

Naturgemäß ist Verbindung (7) mit Naphthacen-Gerüst am stärksten nach Rot verschoben, dann gefolgt vom Peropyren. Das am wenigsten gefärbte Naphtho-[3'.4':3.4]-pyren weist die schwächste Rotverschiebung gegenüber dem 3.4-Benzpyren auf.

Banden:	b1)	b2)	b3)
	Abb.23	Abb.22	Abb.24
P	385 367.5 348 332	436 410 386 366	458 431 406 385
B	312 299.5	323 309 295	335 320
B'	287	277 264	297 286

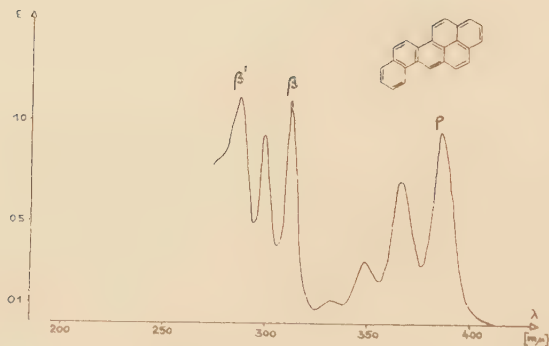


Abb. 23

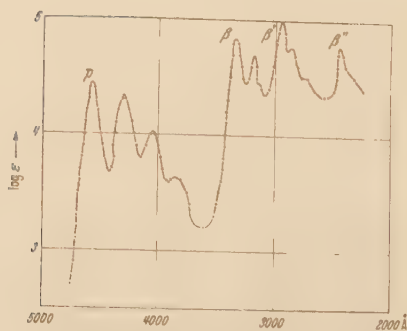


Abb. 97. Absorptionsspektrum des Naphtho-[2',3':3,4]-pyrens in Benzol, ab 2800 $\text{\AA}$ in Alkohol. [Nach E. CLAR; B. 69, 1679 (1936).] Lage der Banden in $\text{\AA}$: p, 4580, 4310, 4060, 3850; β , 3350, 3200; β' , 2970, 2880 (in Benzol); β'' , 2465 (in Alkohol).

Abb. 24

c) Vergleich der UV-Absorptionsspektren

von 1.) Piperinsäure (nur λ -Werte)

- 2.) γ -(6-Methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-1-naphthyliden)-crotonsäure (unten stehende Werte vom Methylester)
- 3.) γ -(5.7-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-1-naphthyliden)-crotonsäure (XXXV)
- 4.) γ -(5.7-Dimethyl-1-naphthyl)-buttersäure (XXXVII)
(aus XXXIV)
- 5.) γ -(5.7-Dimethyl-1-naphthyl)-buttersäure (XXXVII)
(aus XL)

Vergleich der charakteristischen Banden: $\lambda_{\max}$ -Werte in m μ

(Hauptmaxima sind unterstrichen)

c1)	c2)	c3)	c4)	c5)
	Abb.25	Abb.26	Abb.27	Abb.28
243.0	248	213 243.5	<u>231.5</u>	<u>231</u>
<u>339.5</u>	<u>343</u>	<u>323</u>	288	288

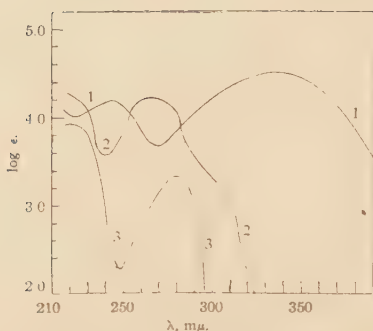


Fig. 1. -Ultraviolet absorption spectra in 95% ethanol of γ - (6 - methoxy - 1,2,3,4 - tetrahydro - 1 - naphthylidene) - crotonic acid (acid of IV) (curve 1); γ - (6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene)-butyric acid (VIII) (curve 2); γ - (6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-butyric acid (VI) (curve 3).

Abb. 25 80)

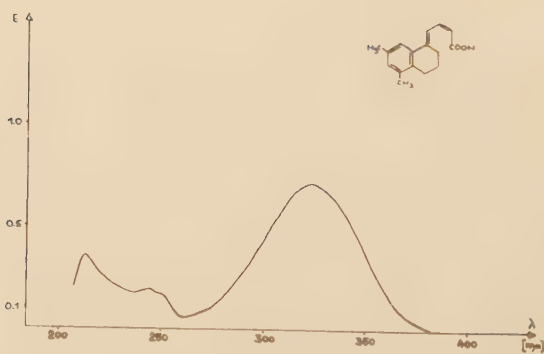


Abb. 26

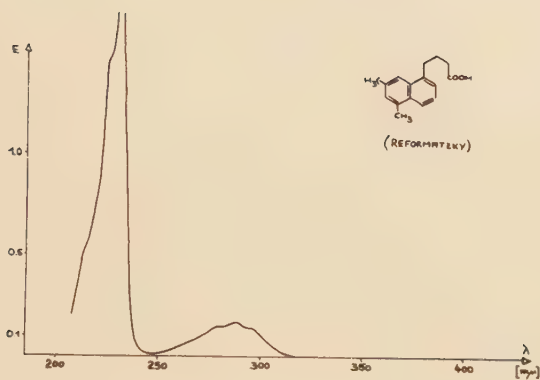


Abb. 27

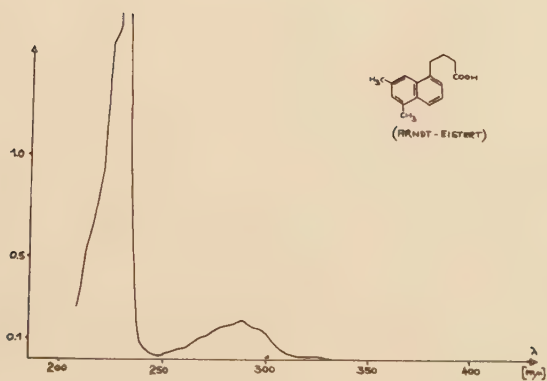


Abb. 28

d) Vergleich der UV-Absorptionsspektren

- von 1.) 1.2-[1'.2'-Diaza-cyclopentadieno-(1.1':2.3')]-
6.8-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren(XLVII)
2.) 1.2-[1'.2'-Diaza-cyclopentadieno-(1.1':2.3')]-
3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (X)
3.) 1.2-[1'.2'-Diaza-cyclopenteno]-3-methyl-
phenanthren (XI)¹²⁶⁾
4.) 1.2-[3'-Methyl-cyclopenteno]-phenanthren
(DIELSscher Kohlenwasserstoff)
5.) 1.2-Cyclopenteno-phenanthren
(nur die λ -Werte)

Vergleich der charakteristischen Banden: λ_{max} -Werte in m μ

(Maxima, die sind unterstrichen, sehr ausgeprägte Maxima doppelt)

d1)	d2)	d3)	d4)	d5)
Abb.29	Abb.30	Abb.31	Abb.32	-
		213	215.5	216.5
		219.5		
236.5	226			
250.5	250.5			
262	<u>259</u>	<u>260</u>	<u>259</u>	<u>258.6</u>
<u>271</u>	266	281	280.5	279.8
294			289	288.3
303	300	302	301	300.7
	311	314		321
		<u>330</u>		331
		352.5		351.8

126) Spektrum des 3-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthrens
(nur Kurve, keine Bandenwerte)
siehe bei S.H.HARPER, G.A.R.KON u. F.C.J.RUZICKA,
J.chem.Soc. [London] 1934, 126

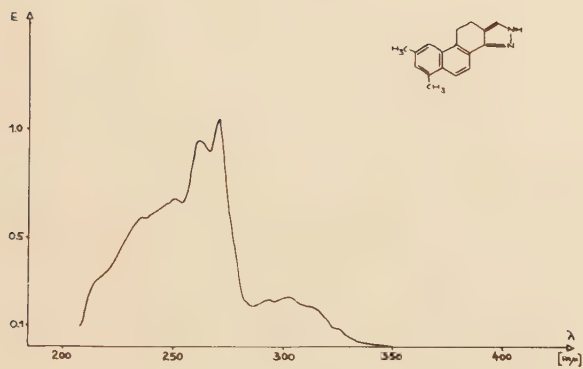


Abb. 29

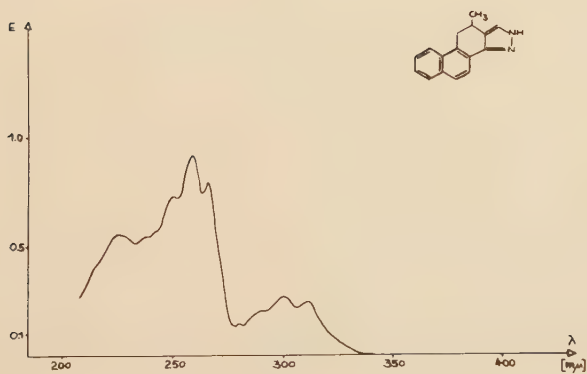


Abb. 30

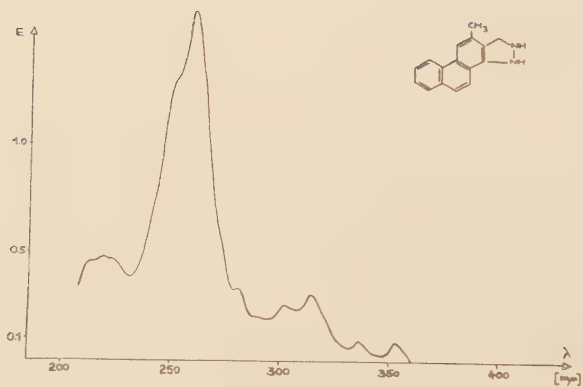


Abb. 31

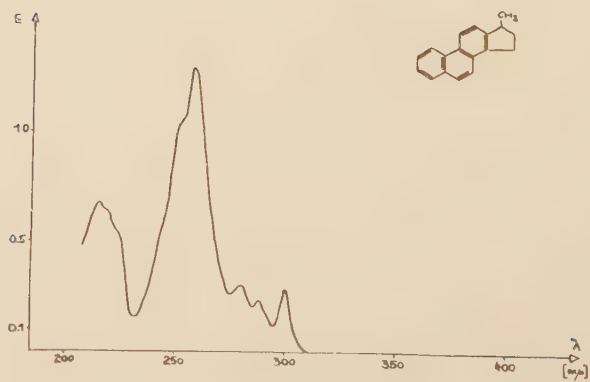


Abb. 32

IR-Absorptionsspektren

Von sieben innerhalb dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurde ein IR-Spektrum aufgenommen. Die Verbindungen IX, X, XV, XVII und XXX wurden von der Firma SAMUEL P. SADTLER & SON, INC., Philadelphia, Pa., USA, mit einem Perkin Elmer 21 Doppelstrahl-Infrarot-Spektrometer (KBr-Presslinge) durchgemessen und in den "SADTLER STANDARD SPECTRA"-Katalog aufgenommen. Von diesen werden IX und XXX im Folgenden diskutiert. Die Verbindungen XLVI und LV wurden im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen mit einem Doppelstrahl-Infrarot-Spektrometer der Firma E. Leitz, Wetzlar (KBr-Presslinge) durchgemessen.

In allen Fällen ist die Durchlässigkeit (siehe S.146) gegen die Wellenlänge (μ) bzw. die Wellenzahl (cm^{-1}) aufgetragen. Die genaue Lage der für die betr. Verbindungen signifikanten Banden wurde aus den Originalkurven ermittelt.

a) Vergleich der IR-Absorptionsspektren

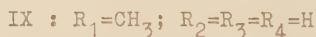
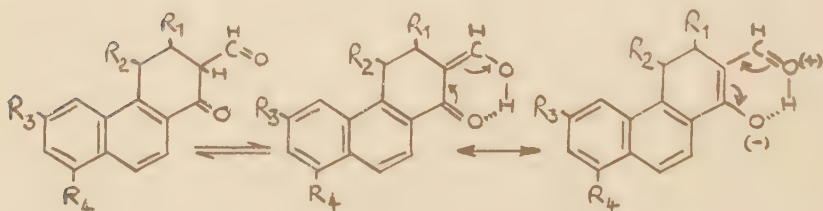
- von 1.) 1-Keto-2-hydroxymethylen-3-methyl-
1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (IX) (Abb.33)
- 2.) 1-Keto-2-hydroxymethylen-4-methyl-
1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XXX) (Abb.34)
- 3.) 1-Keto-2-hydroxymethylen-6.8-dimethyl-
1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XLVI) (Abb.35)

Alle drei Verbindungen sind zur Enolisierung neigende β -Keto-aldehyde. R.S.RASMUSSEN, D.D.TUNNICLIFF und R.R. BRATTAIN¹²⁷⁾ stellten fest, daß bei Verbindungen solchen Typs eine bathochrome Verschiebung der Carbonylbanden ($1705\text{--}1725\text{ cm}^{-1}$ für gesättigte aliph. und cycloaliph.

127) J.Amer.chem.Soc. 71, 1068 (1949)

Ketone bzw. $1720-1740\text{ cm}^{-1}$ für gesättigte aliph. Aldehyde) stattfindet. Auch im Bereich von $1672-1695\text{ cm}^{-1}$, in dem gewöhnlich die typischen Banden der α,β -ungesättigten Ketone (hierunter fallen ja auch die drei zur Diskussion stehenden Verbindungen!) gefunden werden, können von den Verfassern keine Banden gefunden werden.

Auf Grund von vergleichbaren Meßergebnissen, die L. PAULING¹²⁸⁾ bei Fettsäuredimerisationsprodukten bekam, und die er auf ein Gleichgewicht zwischen einer ionischen Resonanzstruktur und der gewöhnlichen kovalenten Struktur zurückführt, nehmen F. A. M. S. JENSEN und Mitarbb.¹²⁶⁾ eine Resonanzstabilisierung enolisierter β -Dicarbonylverbindungen an, die sich für den Fall der vorliegenden Verbindungen IX, XXX und XLVI wie folgt beschreiben läßt:



Die Verf. finden eine neue, bemerkenswert starke Bande im Bereich von $6.4-6.5\mu$ (entsprechend $1639-1538\text{ cm}^{-1}$). Auch die vorliegenden Verbindungen zeigen alle diese soeben beschriebene Verschiebung der Carbonylfrequenz auf Grund dieses

128) L. PAULING, "The Nature of the Chemical Bond", 2nd ed., Cornell Press, Ithaca, N.Y., 1940, p.306

Chelationseffektes der β -Dicarbonylverbindungen. Der dabei auftretende Resonanzeffekt wird als "konjugierte Chelation" bezeichnet, um ihn von einem gewöhnlichen Wasserstoffbrückenbindungseffekt zu unterscheiden.

Aus den drei Spektren (Abb.33, 34 und 35) ist als Folgendes zu entnehmen: Alle drei Verbindungen sind fast vollständig enolisierte β -Keto-aldehyde. Die betr. starken Carbonylbanden sind alle an ihren Spitzen aufgespalten: Die kurzwelligen Werte $[1635\text{ cm}^{-1}$ (bei IX und XXX) und 1640 cm^{-1} (bei XLVI)] lassen sich einer zu C=C konjugierten CO-Streckschwingung zuordnen, die langwelligen Werte $[1585\text{ cm}^{-1}$ (bei IX), 1590 cm^{-1} (bei XXX) und 1606 cm^{-1} (bei XLVI)] einer zu C=O konjugierten C=C-Streckschwingung. Alle drei Verbindungen weisen fernerhin bei 3450 cm^{-1} eine schwache bis mittelstarke (wahrscheinlich assoziierte) OH-Valenzschwingungsbande auf. Auf Alkylierung durch CH_3 -Gruppen weisen folgende Banden hin:

	IX	XXX	XLVI
C-H-Valenzschwingungen:	2960	2950	2950
	2870		2850
C-H-Deformationsschwingungen			
C- CH_3 asymmetrisch:	1470	1455	1470
C- CH_3 symmetrisch :		1380	$1380(\text{cm}^{-1})$

Hiermit ist herausgestellt, daß XXX dem gleichen Verbindungstyp angehört wie auch IX und XLVI. Die nicht stattfindende MICHAEL-Addition von XII an XXX sowie die nicht stattfindenden Kondensation von Hydrazin mit XXX kann also nicht gedeutet werden.

b) 2.2.5-Trimethyl-5-[pyrenyl-(3)]-tetrahydrofuran (LV)

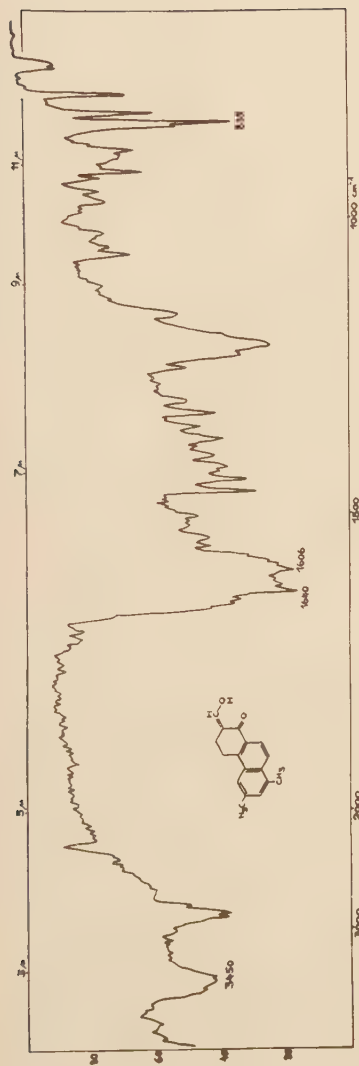
Die Zuordnung der angegebenen Struktur zur Verbindung LV ist mittels IR-Spektrum nicht eindeutig vorzunehmen, da in den fraglichen Bereichen sich Banden funktioneller Gruppen überlagern. Aus dem Spektrum (Abb.36) ist Folgendes zu entnehmen:

Für das Vorliegen eines tertiären Alkohols spricht eigentlich nur das Vorhandensein einer ziemlich starken Bande bei 3490 cm^{-1} , die sich einer OH-Valenzschwingung zuordnen ließe. Da aber tert. Carbinole selten solche ausgeprägten Banden geben, könnte es sich auch um eingeschlepptes Wasser handeln. Die für tert. Alkohole charakteristische Bande bei 1160 cm^{-1} ist schwach ausgeprägt und liegt außerdem im Bereich der $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -Gerüstschwingung ($1170\text{--}1140\text{ cm}^{-1}$), die für LV ja auch berücksichtigt werden muß.

Das Vorliegen eines Tetrahydrofurans wird nach G.M.BARROW und S.SEARLESS¹²⁹⁾ durch das Vorliegen einer ausgeprägten C-O-C-Valenzschwingungsbande bei 1075 cm^{-1} angezeigt, die im Spektrum von LV vorhanden ist: 1079 cm^{-1} . Da aber die Verfasser bei zunehmender Methylierung des Fünfringäthers eine hypsochrome (!) Verschiebung dieser Frequenz angeben (unsubst. 1075 , Monomethyl- 1090 , Dimethyl- 1100 cm^{-1}), liegt der Gedanke nahe, dem vorliegenden tetrasubstituierten Fünfringäther LV entweder die Bande bei 1110 cm^{-1} oder sogar die bei 1133 cm^{-1} zuzuordnen. Den C-H-Deformationsschwingungen lassen sich die Banden bei 1462 cm^{-1} (C-CH₃ asymm.) und 1382 cm^{-1} (C-CH₃ symm.) zuordnen.

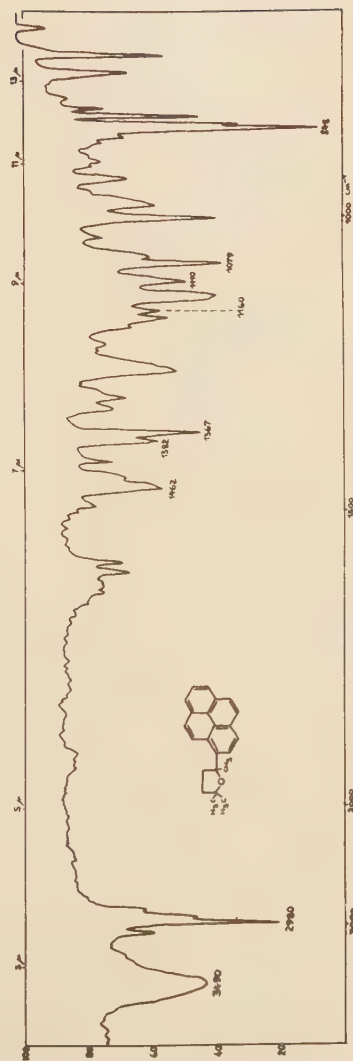
Nach allem Gesagten kann mit einiger Wahrscheinlichkeit für LV eine Ätherstruktur angenommen werden, nicht zuletzt wegen der Analogiereaktion von M.C.KLOETZEL⁸⁴⁾ (siehe S.57 f.).

129) J.Amer.chem.Soc. 75, 1175 (1953);
die Werte wurden der DMS-Kartei (Verlag Chemie) entnommen



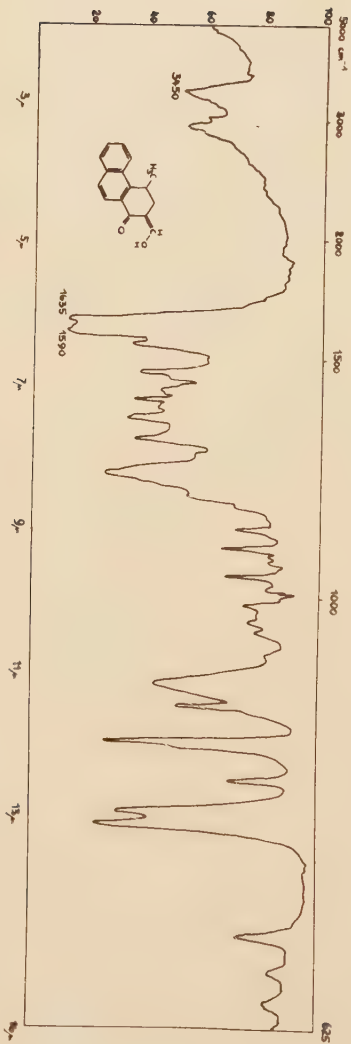
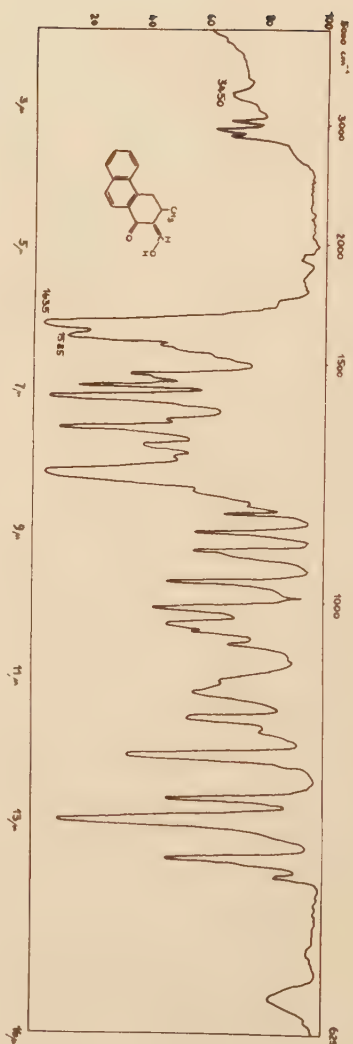
Verb. XLVI

Abb. 35



Verb. LV

Abb. 36



L e b e n s l a u f

Am 3.August 1930 wurde ich, Siegfried Heinrich Wilhelm B u c h h o l z, als Sohn des Kaufmanns Heinrich B u c h h o l z und seiner Ehefrau Lina, geb. N i e p e r t, in Lübbecke/Westf. geboren. Dort besuchte ich von 1937 bis 1941 die Volksschule, von 1941 bis 1943 die Mittelschule und von 1943 bis 1951 die Aufbauschule, die ich am 2.März 1951 mit dem Reifezeugnis verließ.

Im Sommersemester 1951 begann ich mit dem Studium der Chemie und Biologie an der Universität Münster. Im Sommersemester 1954 und im Wintersemester 1954/55 studierte ich an der Ph.-Th.Hochschule in Regensburg, wo ich am 8.April 1955 die Diplom-Chemiker-Vorprüfung ablegte. Seit dem Sommersemester 1955 studiere ich an der Universität Erlangen-Nürnberg. Meine Diplom-Chemiker-Hauptprüfung legte ich am 19.Februar 1958 ab. In der Zeit vom 1.Juni 1958 bis zum 1.Dezember 1960 war ich mit insgesamt 10-monatiger Unterbrechung mit der Ausführung der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÖLLER ERLANGEN